

Anellierte Heterocyclen
aus
2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-
tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester

- Synthese potentieller Antimalariamittel -

Vom Fachbereich für Chemie und Pharmazie
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von

Christian Enge

aus Bramsche

1. Referent:	Prof. Dr. K. Görlitzer
2. Referent:	Prof. Dr. C. Kunick
eingereicht am:	12.12.2005
Mündliche Prüfung (Disputation) am:	29.03.2006

2006

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung des Fachbereichs für Chemie und Pharmazie, vertreten durch Prof. Dr. K. Görlitzer, im folgenden Beitrag vorab veröffentlicht:

Publikation

K. Görlitzer, Ch. Enge, P. G. Jones, Anellierte Heterocyclen aus 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester, *Pharmazie* **2006**, 61, 4-9

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. K. Görlitzer

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität
Braunschweig angefertigt.

Für seine großzügige Unterstützung, seine ständige Hilfsbereitschaft
sowie für zahlreiche interessante Diskussionen danke ich
Herrn Professor Dr. K. Görlitzer sehr herzlich.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. C. Kunick
für die Übernahme des Korreferats.

*Die Kunst ist, einmal mehr aufzustehen
als man umgeworfen wird.*

Winston Churchill

Abseits der fachlichen Ebene gilt mein inniger Dank

meinen Eltern

für ihre umfassende Unterstützung
auf meinem bisherigen Lebensweg
und
ihr Interesse an meiner Arbeit

und

Ines,

die mich durch meine Promotionszeit
liebevoll begleitet hat.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Problemstellung	13
3	Theoretischer Teil	16
3.1	Theoretischer Teil A: Benzo[c][2,7]naphthyridinylamine aus 2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester	16
3.1.1	2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester	16
3.1.2	2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester	19
3.1.3	6-Chlor-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester	21
3.1.4	2-Chlor-6-hydroxy-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5(6 <i>H</i>)-on	23
3.1.5	2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5(6 <i>H</i>)-on	26
3.1.6	2,5-Dichlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin	27
3.1.7	Synthese von Benzo[c][2,7]naphthyridin-2-yl-, -5-yl- und -2,5-diylnovaldiaminen	33
3.1.7.1	Umsetzung mit einem primären aliphatischen Amin	33
3.1.7.2	Alternativer Weg zum Benzo[c][2,7]naphthyridin-2-yl-Isomer	39
3.1.8	Umsetzung mit einem sekundären aliphatischen Amin	48
3.1.9	Umsetzung mit primären aromatischen Aminen	50
3.1.9.1	Umsetzung mit <i>para</i> -Toluidin	51

3.1.9.2	Stufenweiser Aufbau des Dichlorbenzo[c][2,7]naphthyridins zum alkylaminomethylierten Aminophenol-Derivat	52
3.1.10	Herstellung der Phenol- <i>Mannich</i> -Basen	58
3.1.11	Kupplung der Phenol- <i>Mannich</i> -Verbindungen an das Dichlorbenzo[c][2,7]naphthyridin	61
3.1.11.1	Synthese eines weiteren Amodiaquin-Analogons durch Verknüpfung mit der Phenol- <i>Mannich</i> -Verbindung E	61
3.1.11.2	Synthese von Pyronaridin-Analoga durch Verknüpfung mit den Phenol- <i>Mannich</i> -Verbindungen B und C	63
3.1.11.3	Synthese eines Cycloquin-Analogons durch Verknüpfung mit der Phenol- <i>Mannich</i> -Verbindung A	68
3.1.12	Pharmakologische Prüfung ausgewählter Benzo[c][2,7]-naphthyridinylamine	69
3.2	Teil B: Anellierte Heterocyclen aus 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester	71
3.2.1	6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester	71
3.2.2	6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester	75
3.2.3	Photoreaktion des 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylesters	76
3.2.4	Synthese weiterer Benzo[c][2,7]naphthyridine aus 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester	80
3.2.5	Reaktionen des 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylesters mit Bisnucleophilen	81
3.2.6	Elektrochemische Untersuchung	86

4	Zusammenfassung	88
5	Experimenteller Teil	93
5.1	Allgemeine Angaben	93
5.2	Danksagungen	96
5.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	97
5.4	Beschreibung der Substanzen	98
5.5	Röntgenographische Daten	145
6	Verzeichnis der Abkürzungen, chemischen Kürzel, Symbole und Molekularformeln	148
7	Literaturverzeichnis	152

1 Einleitung

Beim Lesen des Titels der vorliegenden Arbeit wird man sich vermutlich fragen: Darstellung von potentiellen Antimalariamitteln ? Prüfung von Verbindungen auf Wirksamkeit gegen Malaria ? Gibt es denn nicht schon ausreichend Arzneistoffe und Medikamente, mit denen diese Krankheit therapiert werden kann ? Und: Was hat es denn mit dieser Krankheit auf sich, die seit Jahrhunderten bekannt und seit Jahrzehnten erforscht wird ? Bedeutet Malaria eine Gefahr, die den Einsatz zahlreicher Forschungsgruppen auf diesem Gebiet rechtfertigt ? Stellt sie etwa ein derartiges Problem dar, das scheinbar nicht in den Griff zu bekommen ist, so dass sich Wissenschaft und Medizin fortgehend damit beschäftigen müssen ?

Führt man sich einige Fakten einmal vor Augen, die die Malaria betreffen, wird die Dimension dieser Krankheit sichtbar.

Auf die Frage, ob Malaria eine extreme Bedrohung der Weltbevölkerung darstellt, dürften vermutlich nur Fachleute mit „Ja“ antworten. Und doch gilt sie mit



Anopheles-Mücke [1]

300 bis 500 Millionen Infektionen und 2 bis 3 Millionen Toten pro Jahr als eine der größten Geißeln der Menschheit. Die mehrere Tage andauernden Fieberattacken sowie die neuronalen und zerebralen Folgen potenzieren die Auswirkung auf die Volkswirtschaft der betroffenen Staaten. Vor allem Kinder erliegen der Infektion; nach Angaben des Robert-Koch-Instituts und der Weltgesundheitsorganisation WHO stirbt alle 40 Sekunden ein Kind an Malaria. Besonders dramatisch ist die Situation in Afrika. Dort stirbt jedes fünfte Kind vor seinem fünften Geburtstag an dieser Krankheit [2].

Jedoch: Die Kenntnis, dass Malaria vornehmlich in den Tropen beheimatet ist, schmälert die individuelle Betroffenheit der westlichen Welt. Trotzdem sollte das Potential dieser Krankheit nicht verkannt werden, und zudem bedarf gerade die größtenteils arme Bevölkerung der betroffenen Staaten der fortwährenden Be-

mühungen zur Eindämmung der Krankheit. Doch selbst die geographisch weit entfernten Industriestaaten Europas und Nordamerikas könnten in die Lage geraten, in großem Maßstab auf Therapeutika gegen Malaria angewiesen zu sein. Während es sich bei den derzeitigen Malariaerkrankungen um Einzelfälle und „Reisemitbringsel“ handelt, könnte nämlich im Zuge der weltweiten Klimaerwärmung die Krankheit erneut Einzug in Europa halten, denn nach dem Zweiten Weltkrieg waren beispielsweise die Niederlande noch Malaria-Endemiegebiet. Mehrere einheimische Mückenarten sind mittlerweile in der Lage, dem Erreger als Wirt zu dienen, und durch die Veränderungen der klimatischen Verhältnisse werden die erforderlichen Mindesttemperaturen immer häufiger erreicht. Unfreiwillig eingeführte Erreger treffen so auf Bedingungen, die Überleben und Vermehrung ermöglichen [2] [3].

Zwei Faktoren lassen die Malariabekämpfung schier aussichtslos erscheinen und machen sie zu einem Dauereinsatzgebiet: die voranschreitende Resistenzentwicklung und das Versagen sämtlicher bisher erprobter Impfstoffe. Ein Grund für die Erfolglosigkeit der Impfansätze ist die Inkonstanz des Parasiten. Er durchläuft einen diffizilen Lebenszyklus mit mehreren Stadien, präsentiert verschiedene Oberflächenantigene und versteht es, diverse Transport- und Tarnmechanismen sehr effektiv einzusetzen [3]. Ein Blick auf den Kreislauf, in den die Malaria-Erreger eingebunden sind, zeigt die unterschiedlichen Lebensformen und vermittelt einen vagen Eindruck von den Schwierigkeiten, diesem parasitären Verwandlungskünstler Herr zu werden (Abb. 1).

Die Protozoen, die eine Malaria-Infektion verursachen, gehören zur Gattung *Plasmodium* und kommen in vier Arten vor: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* und *Plasmodium falciparum*. Diese vier Spezies sind für drei verschiedene Formen der Malaria verantwortlich. *P. vivax* und *P. ovale* lösen *Malaria tertiana* aus, *P. malariae* bewirkt den Krankheitsverlauf der *Malaria quartana*. *P. falciparum* ist Ursache der meisten Infektionen und führt mit dem Krankheitsbild *Malaria tropica* zur höchsten Mortalität. Die anfänglichen Symptome, die denen eines grippalen Infekts ähneln (Kopf-, Gliederschmerzen), gehen in Fieberanfälle über, die sich je nach Form der Malaria in

den Zeitintervallen und der Dauer unterscheiden. Die Folgeschäden bzw. Komplikationen reichen vom nephrotischen Syndrom über Atem- und Niereninsuffizienz bis hin zur zerebralen Malaria, die im Koma enden kann.

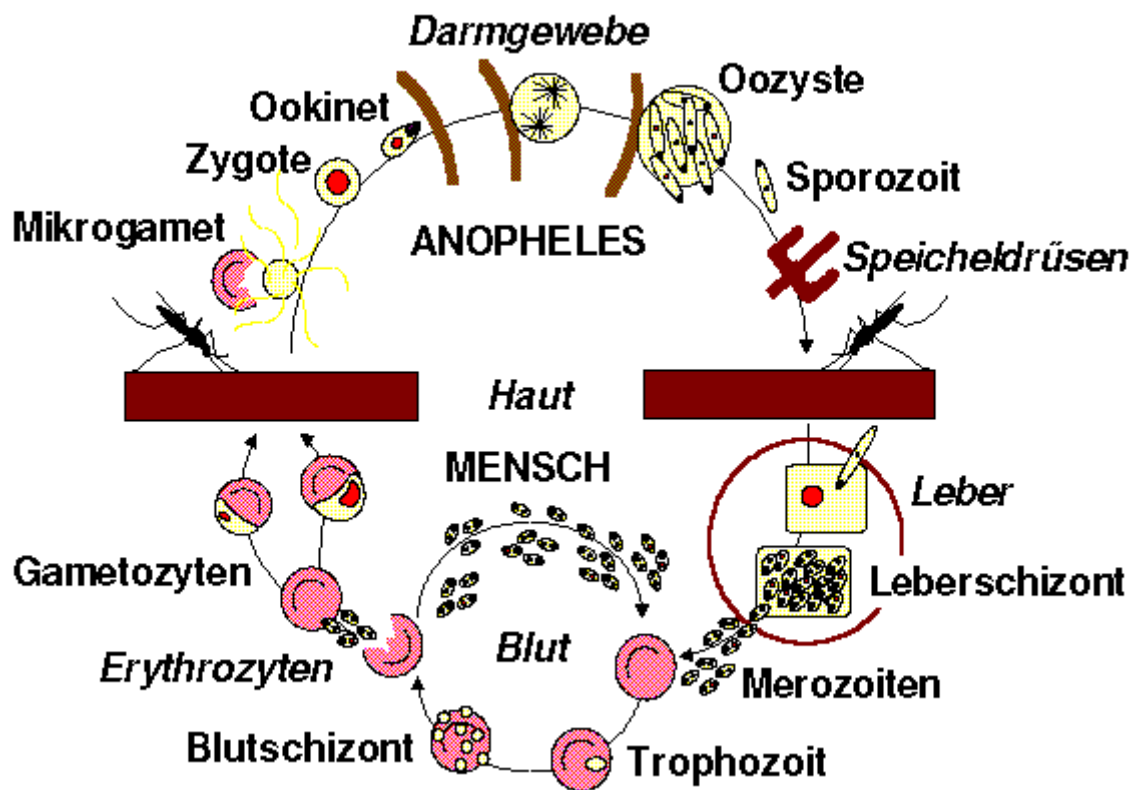


Abbildung 1: Lebenszyklus der Plasmodien in Mensch und Anopheles-Mücke [4]

Die Übertragung der Plasmodien auf den Menschen findet hauptsächlich durch Stechmücken der Gattung *Anopheles* statt. Im Speichel befindliche Sporozoiten werden beim Stich an den menschlichen Blutkreislauf abgegeben. Innerhalb weniger Minuten wird die Leber befallen, in der der Parasit zum Schizonten heranwächst. Bei der Infektion mit *Plasmodium falciparum* gehen alle präerythrozytären Formen gleichzeitig ins Blut über. Bei *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* entstehen nach der Infektion der Leber neben den Gewebeschizonten sogenannte Hypnozoiten. Diese Ruheform kann monate- bis jahrelang in der Leber persistieren. Durch Reifung zu (sekundären)

Gewebeschizonten wird der Parasitenzyklus neu angekurbelt, und es kommt nach längerer Zeit zu Rezidiven. Die aus den Gewebeschizonten zu Tausenden entstehenden Merozoiten werden aus den Hepatozyten freigesetzt und dringen in Sekundenschnelle in rote Blutzellen ein, wo sie sich in Trophozoiten umwandeln. Infolge des erneuten Heranwachsens zu Schizonten platzen die Erythrozyten. Dadurch kommt es zu Zytokin-vermittelten Fieberschüben. Zudem wird die Infektion dadurch verstärkt, dass die dabei freigesetzten Merozoiten neue Erythrozyten befallen. Die ungeschlechtliche Phase des Kreislaufs endet mit der mehrwöchigen Entwicklung zu Gametozyten, weiblichen Makro- und männlichen Mikrogametozyten. Diese gelangen beim Mückenstich mit dem Blut in den Darm der Mücke, wo es zur Befruchtung kommt. Bei der geschlechtlichen Vermehrung kann sich die Antigenvariabilität dadurch erhöhen, dass bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer Parasitenvarianten die DNA verschiedener Typen rekombiniert wird [3]. Nach einer Reduktionsteilung entwickeln sich Oozysten an der Außenseite des Mückendarms. Die Oozysten brechen auf und setzen Tausende von Sporozoiten frei, die über den Speichel der Mücke wieder auf Menschen übertragen werden (Abb. 1).

Die gezielte Behandlung von Malaria beginnt mit der Verwendung der Bitterstoffdroge Chinarinde im 16. Jahrhundert und findet in dem seit der Antike hergestellten Zusammenhang zwischen bitterem Geschmack und fiebersenkender Wirkung seine Begründung. Anders als der Name es vermuten lässt, stammt die Chinarinde nicht aus China, sondern aus Peru. Das altperuanische Wort *Kina* bedeutet „Rinde“, und mit *Kina-Kina* („besonders geschätzte Rinde“) wurde die Rinde des Baums *Myroxylum balsamum* bezeichnet, der den begehrten Perubalsam lieferte. Der Zusammenhang ergibt sich aus der Tatsache, dass die reine Myroxylonrindendroge sehr teuer war und deshalb in betrügerischer Absicht mit Chinarinde gestreckt wurde [5].

Die wirksamen Bestandteile der Chinarinde sind die Alkaloide Chinidin, Chinin (Abb. 2) und Cinchonin. Da die natürlichen Ressourcen den Bedarf an Chinarinde bald nicht mehr decken konnten, wurde die Produktion mittels

Plantagenanbau verstärkt. Als jedoch Japan kurz nach Eintritt in den Zweiten Weltkrieg etwa 90 % der Chinin-Produktion an sich riss, bedeutete dies für alle anderen Staaten, sich nach anderen Quellen umzusehen für den Kampf gegen Malaria, und ein neuer Weg führte zur Darstellung synthetischer Antimalariamittel.

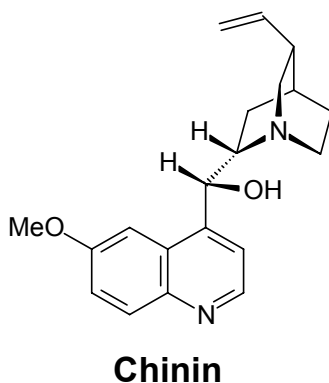
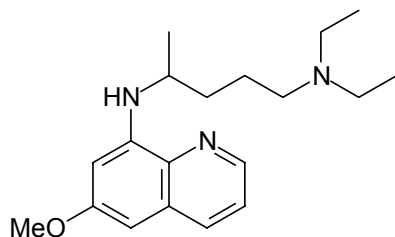


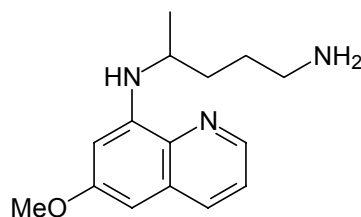
Abbildung 2

Paul Ehrlich und *Paul Guttman* hatten bereits 1891 Methylenblau, das erste synthetische Chemotherapeutikum der Geschichte, als Malaria-Medikament eingesetzt, wenn kein Chinin zur Verfügung stand. Heutzutage ist die Wirkweise von Methylenblau bekannt: Es hemmt die Glutathionreduktase und zwar aufgrund struktureller Unterschiede vornehmlich die parasitäre [6].

Das Phenothiazin-Derivat wurde durch Verknüpfung mit basischen Resten erfolgreich weiterentwickelt und die vielversprechende basische Alkylierung von Aminogruppen, die an Heterocyclen stehen, auf das Chinolin übertragen, da es den Grundkörper des Chinins darstellt. Auf diese Weise gelangte man zu den 8-Aminochinolinen, von denen sich Plasmochin und Primaquin als wirksamste Substanzen herausstellten (Abb. 3). Primaquin ist das einzige Malariamittel, das eine hypnozoitozide Wirkung besitzt.



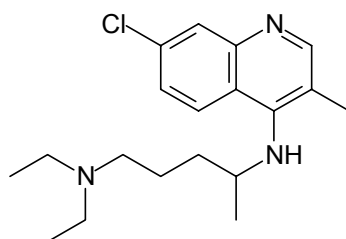
Plasmochin



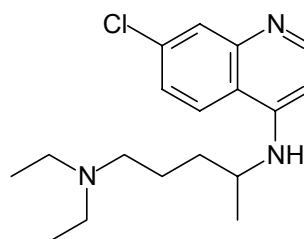
Primaquin

Abbildung 3

Ebenso wurde versucht, die basischen Seitenketten auch in andere Positionen des Chinolin-Grundkörpers einzuführen. Die dabei entwickelten 4-Aminoquinoline, vor allem Sontochin und Chloroquin, erwiesen sich als besonders wirksam. Anfangs wurde Sontochin vermehrt eingesetzt; Chloroquin war zunächst zweite Wahl und erfuhr, nachdem es jahrelang zurückgestellt wurde, eine späte Renaissance zum wichtigsten Antimalariamittel der 4-Aminoquinolin-Reihe (Abb. 4).



Sontochin



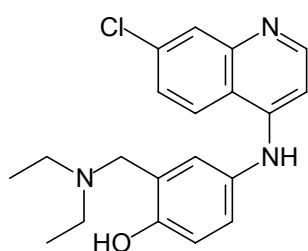
Chloroquin

Abbildung 4

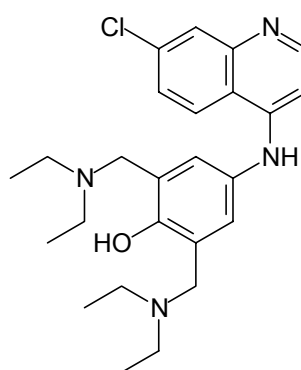
Vierzig Jahre lang war Chloroquin (Resochin[®]) das Mittel der Wahl in der medikamentösen Malariatherapie – bis sich Resistenzen innerhalb der Parasitenpopulation entwickelten. Da diese bei *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae* selten sind, wird Chloroquin bei *Malaria tertiana* und *Malaria quartana* noch immer bevorzugt eingesetzt. Rasch verbreitete sich jedoch die Chloroquin-Resistenz bei *Plasmodium falciparum*, so

dass die Ärzte zunächst auf Kombinationen aus Pyrimidinderivaten und Sulfonamiden auswichen. Von der in den 1970er Jahren entwickelten Kombination aus Pyrimethamin, einem Dihydrofolsäurereduktasehemmer, mit dem Sulfonamid Sulfadoxin (Fansidar®) erhoffte man sich eine Wirkungsverstärkung und Minimierung der Resistenzentwicklung. Aufgrund schwerster Nebenwirkungen, die sogar zu Todesfällen führten, ist das Medikament mittlerweile in Deutschland nicht mehr im Handel; in Afrika wird es allerdings noch relativ häufig eingesetzt (Stand Dez. 2002) [2].

Eine weitere Antimalariawirkung wurde in den 1940er Jahren bei basischen Kresol-Derivaten entdeckt. *Burckhalter* verknüpfte mono- und disubstituierte Phenol-*Mannich*-Basen mit Chinolin, um die Wirkung zu potenzieren, und gelangte so zu den Wirkstoffen Amodiaquin (Camoquin®) und Cycloquin (Abb. 5) [7].



Amodiaquin

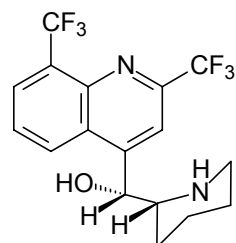


Cycloquin

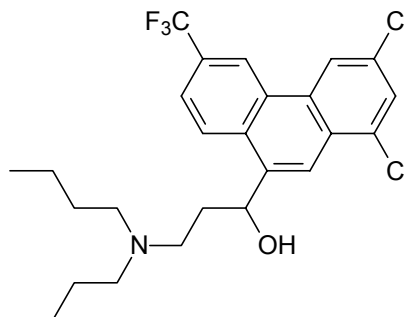
Abbildung 5

Trotz des weltweiten Malaria-Eradikationsprogramms, das 1955 von der WHO initiiert wurde, missglückte ein durchschlagender Erfolg; im Gegenteil, die Resistenzen der Anopheles-Mücken gegen Insektizide und der Plasmodien gegen Chemotherapeutika nahmen immer mehr zu, was zur Folge hatte, dass die seit dem Zweiten Weltkrieg brachliegende Forschung auf dem Gebiet der Wirkstoffe gegen Malaria wieder aufgenommen wurde. In der Absicht,

Chloroquin-resistente *Plasmodium-falciparum*-Stämme zu bekämpfen, wurden die Substanzen Mefloquin und Halofantrin entwickelt (Abb. 6).



Mefloquin

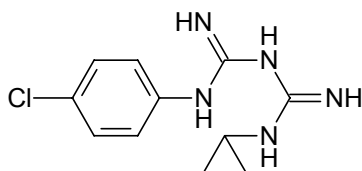


Halofantrin

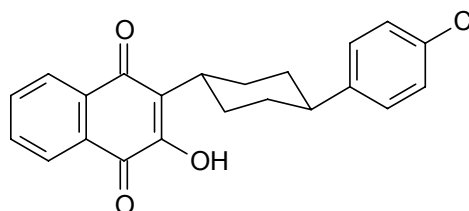
Abbildung 6

Während Mefloquin (Lariam[®]) nach wie vor im Einsatz ist und gerade zur Behandlung von *Malaria tropica* empfohlen wird, verwendet man Halofantrin (Halfan[®]) in Deutschland, wenn überhaupt, nur noch unter strenger klinischer Überwachung, da es zu Herzrhythmusstörungen führen kann.

Seit 1997 ist in Deutschland die Kombination Atovaquon / Proguanil (Malarone[®]) zur Behandlung der Malaria auf dem Markt. Atovaquon gehört zur Substanzklasse der 1,4-Naphthochinone, Proguanil ist ein Biguanid, welches formell durch Ringöffnung aus einem Pyrimidinsystem hervorgeht (Abb. 7).



Proguanil

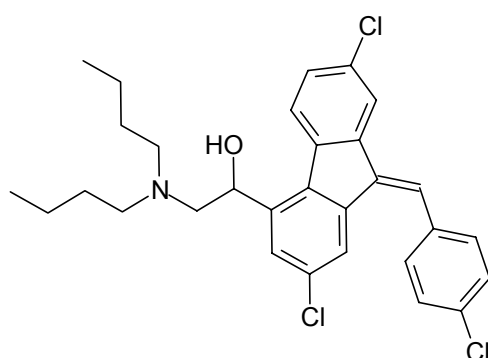


Atovaquon

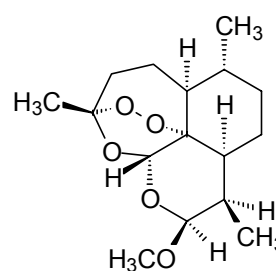
Abbildung 7

Im Vergleich zu den gefürchteten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen des Mefloquins zeigt diese Kombination ein recht günstiges Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Zudem ist es in Multiresistenzgebieten (Thailand, Myanmar, Kambodscha) wirksam [2].

Ebenfalls einsetzbar zur Therapie von *Malaria tropica* in Multiresistenzgebieten ist die Kombination von Lumefantrin und Artemether (Riamet[®]), die 2001 in Deutschland zugelassen wurde. Lumefantrin weist strukturelle Ähnlichkeiten zu Halofantrin und Mefloquin auf, Artemether stellt einen Abkömmling des Artemisinin dar. Artemisinin wiederum ist der wirksame Bestandteil der Pflanze Qinghaosu (*Artemisia annua* L.), die in China traditionell gegen Malaria Verwendung findet (Abb. 8).



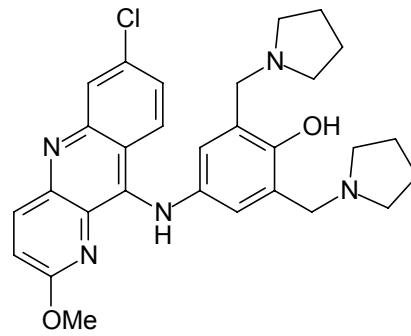
Lumefantrin



Artemether

Abbildung 8

Eine weitere vielversprechende Substanz ist das 1970 erstmals in China synthetisierte Pyronaridin. Das Pyronaridin-Molekül vereint strukturelle Eigenschaften von Halofantrin und Amodiaquin bzw. Cycloquin, denn es enthält einen tricyclischen Grundkörper, an den ein Aminophenol-Derivat gekuppelt ist. Die Substanz zeigt sich wirksam gegen Chloroquin-resistente *Plasmodium falciparum*-Stämme und soll in einem Kombinationspräparat mit Artesunat, einem halbsynthetischen Artemisinin-Abkömmling, bis 2006 auf den Markt kommen [8] (Abb. 9).



Pyronaridin

Abbildung 9

Mit Ausnahme von Pyronaridin, das vermutlich durch Einlagerung in die DNA die Basenpaarbildung zwischen den beiden DNA-Strängen verhindert, greifen alle beschriebenen Substanzen entweder in den Folsäurestoffwechsel oder in den parasitären Hämoglobinabbau ein. Pyrimethamin und Proguanil hemmen die Dihydrofolsäurereduktase; alle anderen Stoffe, die in 4- und 8-Position substituierten Chinoline, Halofantrin, Lumefantrin und die Artemisinin-Derivate sorgen für eine Vergiftung des Parasiten mit Häm, einem toxischen Stoffwechselprodukt des Hämoglobin-Abbaus.

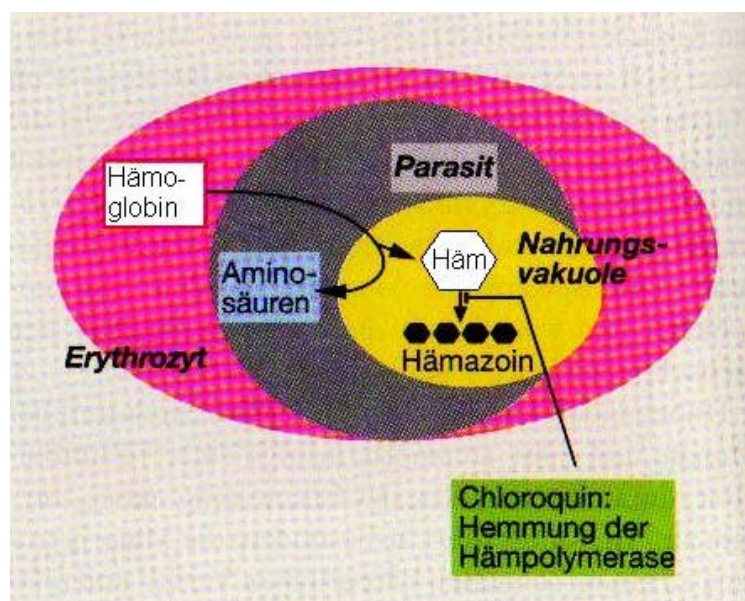


Abbildung 10: Hämoglobin-Abbau durch Plasmodien und Mechanismus der Chloroquin-Wirkung [9]

Hämoglobin wird zur Gewinnung essentieller Aminosäuren im Plasmodium abgebaut. Das dabei entstehende Häm wird im Normalfall durch die Häm-Polymerase zum untoxischen Hämozoin polymerisiert. Die Chinolin-Abkömmlinge, Halofantrin und Lumefantrin blockieren die Häm-Polymerase, so dass sich das toxische Häm anreichert und somit die Parasiten absterben (Abb. 10). Die Artemisinin-Derivate sind Endoperoxid-Sesquiterpene, die mit dem Häm-Eisen reaktive Metabolite bilden und dadurch die Umwandlung des Häms in das inerte Malaria-Pigment Hämozoin verhindern.

Die Tatsache, dass bislang kein Impfstoff zur Verfügung steht, und die eingangs erwähnten Schwierigkeiten, die der Entwicklung eines potenten Impfstoffs im Weg stehen, gepaart mit der zunehmenden Resistenzproblematik machen deutlich, dass die Entwicklung von weiteren Arzneimitteln zur Malariatherapie nicht nur sinnvoll, sondern auch notwendig ist, um die Krankheit zumindest weiterhin effektiv bekämpfen zu können, wenn ein Krankheitsausbruch mangels eines Impfstoffs schon nicht verhindert werden kann.

Ebenso wie Malaria einen großen Teil der Weltbevölkerung bedroht und das Ausmaß dieser Krankheit eher größer als geringer zu werden scheint, nimmt auch das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen stetig zu. Doch im Gegensatz zur Malaria, die vor allem in Ländern anzutreffen ist, in denen große Armut herrscht, gehören die Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den am häufigsten auftretenden Zivilisationskrankheiten.

1,4-Dihydropyridine (1,4-DHP) spielen eine große Rolle in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen aufgrund ihres calciumantagonistischen Effektes. Dabei hat sich die Gegenwart eines Arylrestes an C-4 und von Estergruppen an C-3 und C-5 als fundamentales Erfordernis für die pharmakologische Aktivität erwiesen.

Alle bekannten wirksamen 1,4-DHP besitzen zumindest Methylgruppen in den *ortho*-Positionen zum Stickstoff, wenn sie nicht sogar vollkommen symmetrisch aufgebaut sind. Unbekannt ist hingegen der pharmakotherapeutische Nutzen von 1,4-DHP mit vier unterschiedlichen Substituenten. So standen auch keine

definierten Zielverbindungen im Fokus mit der Aussicht auf eine Testung als Calciumkanalblocker; vielmehr widmete sich dieser Teil der vorliegenden Arbeit der Grundlagenforschung.

Seit über 120 Jahren bekannt, gehört die Pyridinsynthese nach *Hantzsch* zum „Grundwortschatz“ in der Organischen Chemie. Unter Einsatz von jeweils einem Äquivalent Acetaldehyd und Ammoniak und zwei Äquivalenten Acetessigsäuremethylester stellte *Hantzsch* ein Dihydropyridin-Derivat her, welches in 2-, 4- und 6-Stellung je eine Methylgruppe und in 3- und 5-Position je eine Esterfunktion aufwies. Durch Oxidation erhielt er anschließend das Pyridin-Derivat [10]. Auch 4-Aryl-DHP wurden erstmals auf diese Weise hergestellt.

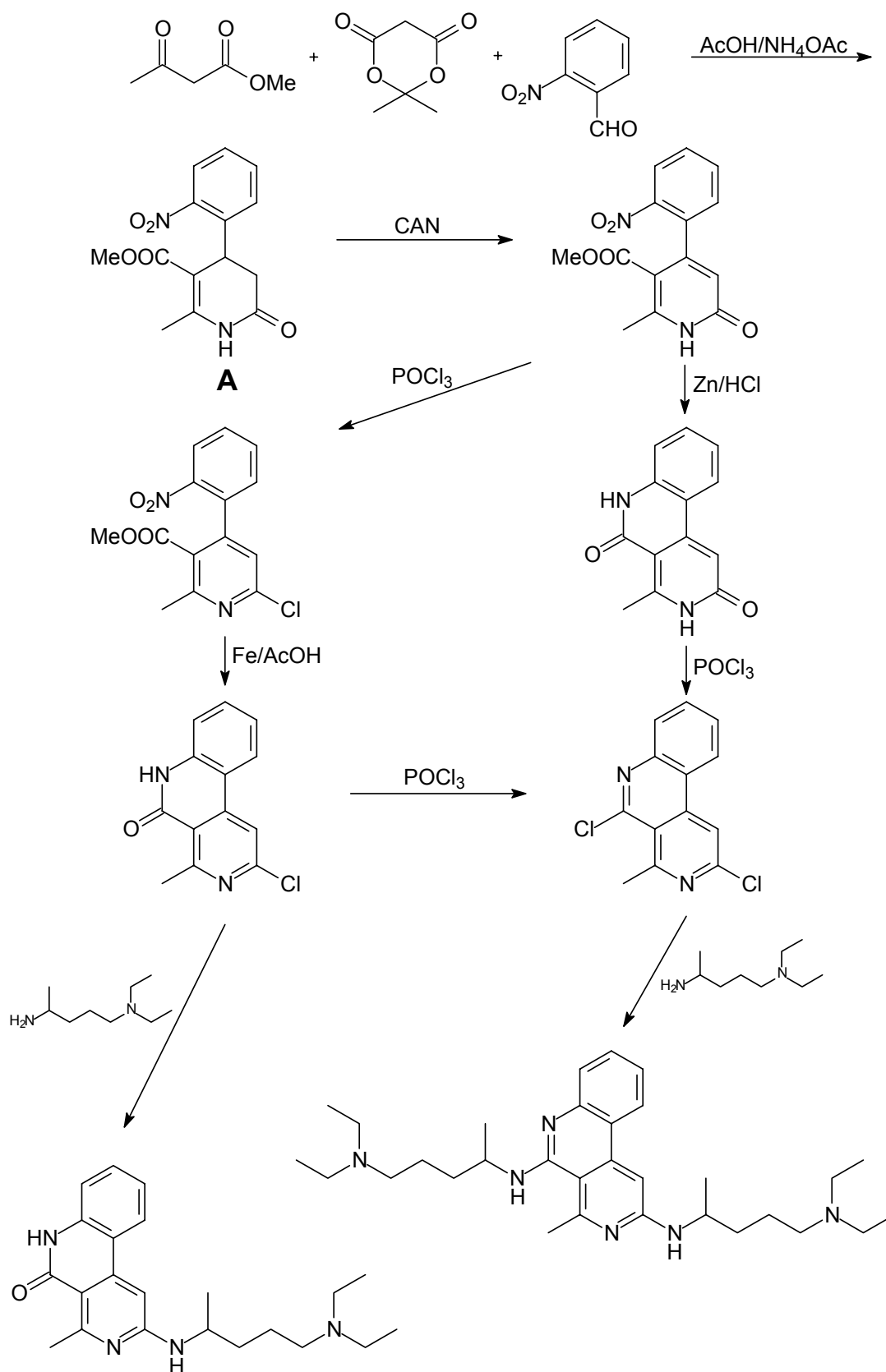
Einen anderen Weg, symmetrisch substituierte 1,4-DHP herzustellen, zeigten fast 100 Jahre später *Chennat* und *Eisner* auf. Sie variierten die *Hantzsch*-Methode und verwendeten verschieden substituierte Arylaldehyde, Ammoniumacetat und Propiolsäureester im Verhältnis 1 : 1 : 2 [11].

Das Gebiet der unsymmetrisch substituierten 1,4-DHP mit Aspekten wie Darstellung oder Oxidationsempfindlichkeit ist dagegen weniger gut beleuchtet. Zudem könnten sie eine aussichtsreiche Rolle spielen als Edukte für die Synthese neuer linear anellierter Heterocyclen.

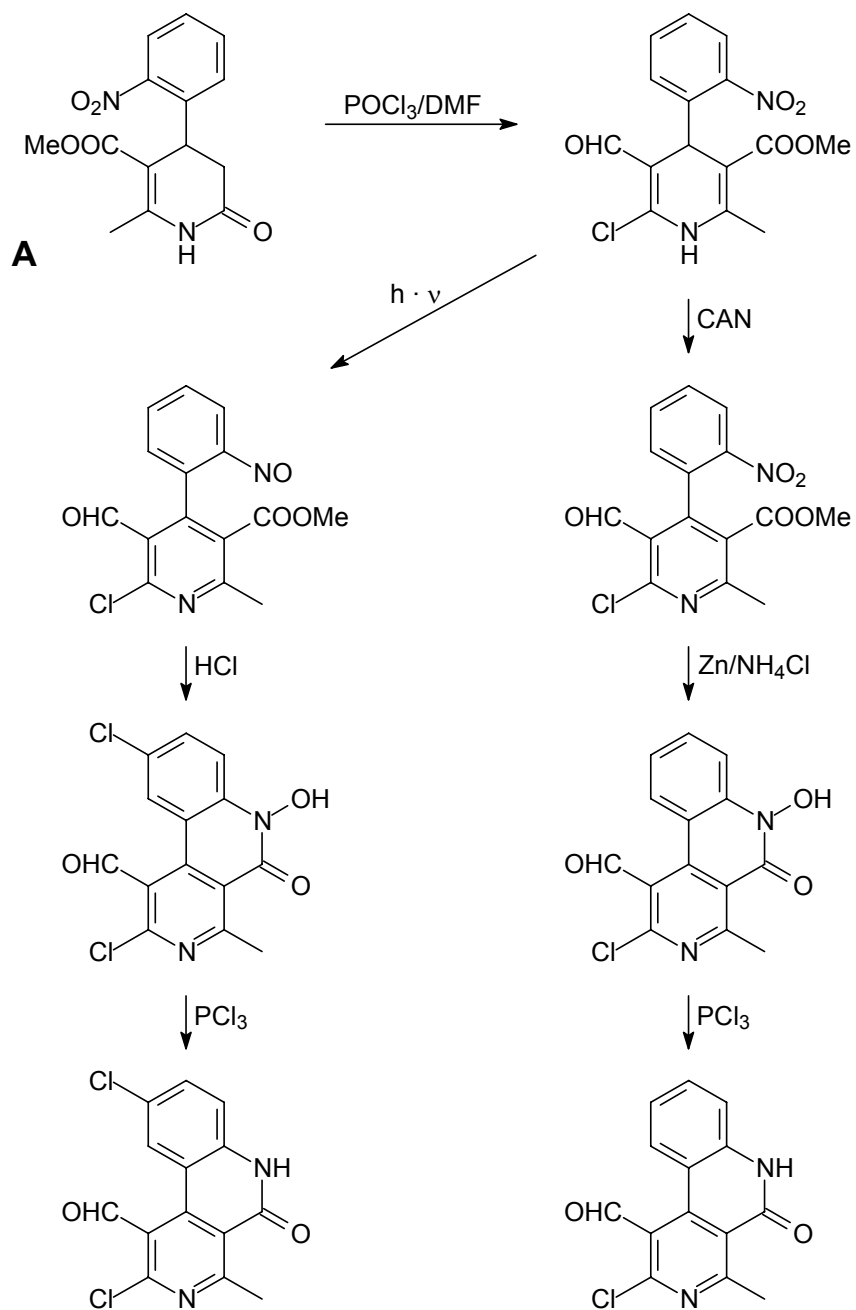
2 Problemstellung

Die vorliegende Arbeit war darauf ausgerichtet, von der Stufe des literaturbekannten Dihydropyridons **A** ausgehend einen Halofantrin-ähnlichen Tricyclus aufzubauen, der wiederum ein- und zweifach mit der Novaldiaminbase verknüpft werden sollte. Die Novaldiaminbase ist als Seitenkette im Chloroquin enthalten, und auf diese Weise sollte eine strukturelle Kombination aus zwei bewährten Wirkstoffen gegen Malaria entstehen. Dabei galt es vor allem, durch reduktive Ringschlüsse mithilfe von Eisen / Essigsäure oder Zink / Salzsäure tricyclische Strukturen zu erschließen. Außerdem sollten entstehende Lactamfunktionen teilweise durch Phosphorylchlorid zu cyclischen aza-analogen Säurechloriden umgewandelt werden, damit ein nucleophiler Angriff der Novaldiaminbase leichter erfolgen kann (Schema 1).

Ein zweiter Schwerpunkt der Arbeit sah vor, aus **A** ein 1,4-DHP mit vier verschiedenen Substituenten zu bilden, welches zum einen photochemisch behandelt und zum anderen mit Ammoniumcer(IV)-nitrat (CAN) oxidiert werden sollte. Anschließend war die Herstellung von weiteren tricyclischen Systemen in Form der daraus resultierenden cyclischen Hydroxamsäuren geplant und im Folgenden deren Desoxygenierung zum jeweiligen Lactam (Schema 2).



Schema 1



Schema 2

3 Theoretischer Teil

3.1 Teil A: Benzo[c][2,7]naphthyridinylamine aus 2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester

Vom wohl bekanntesten 1,4-Dihydropyridin, dem Calciumkanalblocker Nifedipin, ist die Reaktionsabfolge bekannt, nach der das 1,4-Dihydropyridin zum Pyridin dehydriert, die Nitrogruppe pH-abhängig reduziert wird und eine anschließende Aminolyse zum Benzo[c][2,7]naphthyridin führt [12]. In Anlehnung daran sollten neue Benzo[c][2,7]naphthyridine synthetisiert werden, die in 5-Position durch verschiedene Amine substituiert sind.

3.1.1 2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester

Als Ausgangspunkt für die Synthese des tricyclischen Benzo[c][2,7]naphthyridinsystems wurde der 2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (**1**), ein aryl-substituiertes 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyridon, gewählt.

In Versuchen, bekannte 1,4-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker strukturell zu modifizieren, stellten Světlík *et al.* die Reaktionsfähigkeit von 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Meldrums Säure; Abb. 11) mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen fest, wohingegen eingesetzte Alkylmalonate versagten [13].

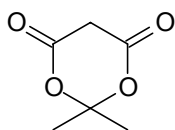
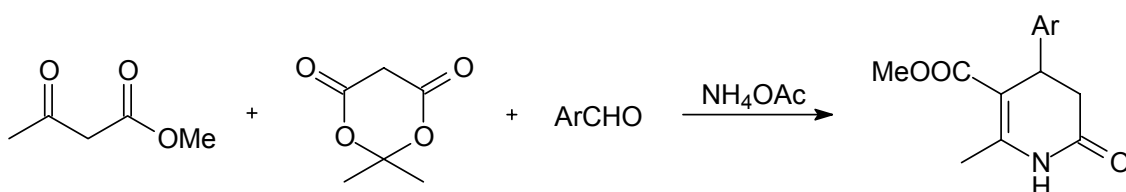


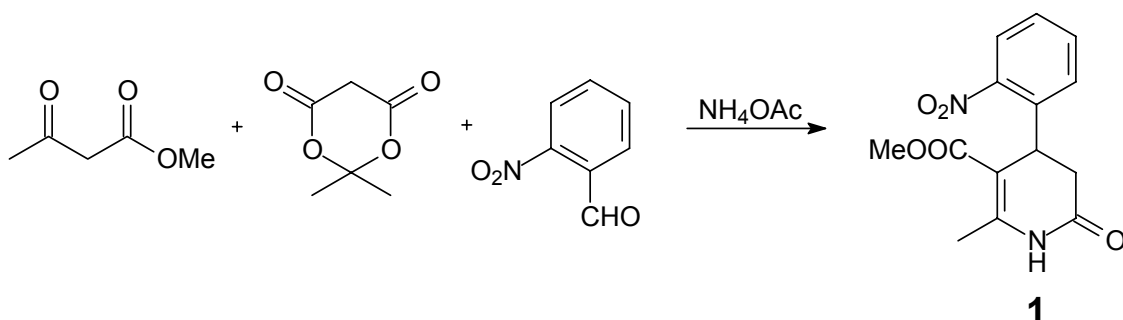
Abbildung 11: 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Meldrums Säure)

In einer weiteren Reaktion wurde durch die Arbeitsgruppe um *Světlik* Meldrums Säure als zweite Dicarbonylkomponente in einer *Hantzsch*-ähnlichen Synthese eingeführt: Durch Heterocyclisierung von Acetessigsäuremethylester und substituierten Benzaldehyden mit Meldrums Säure in Gegenwart von Ammoniumacetat erfolgt die Herstellung arylsubstituierter 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyridone [13] (Schema 3).



Schema 3

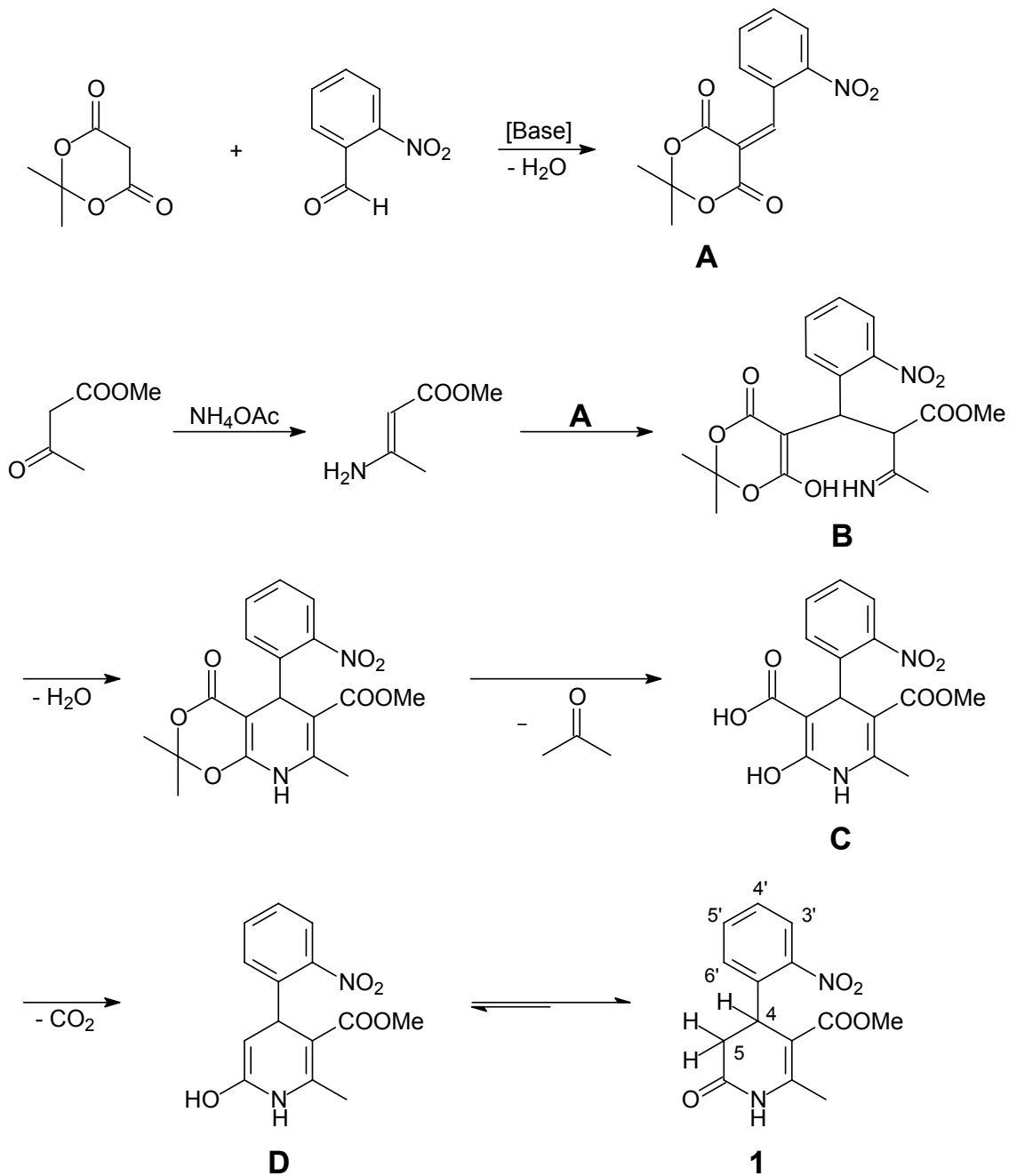
Dementsprechend konnten Acetessigsäuremethylester, *ortho*-Nitrobenzaldehyd, Meldrums Säure (in äquimolaren Mengen) und Ammoniumacetat zum Pyridon **1** umgesetzt werden (Schema 4).



Schema 4

Morales et al. modifizierten die Herstellungsvorschrift und verwendeten Essigsäure als Lösungsmittel, womit ein höherer Siedepunkt erreicht wurde, der den Decarboxylierungsschritt erleichtert und in signifikant höheren Ausbeuten resultierte [14]. Es gelang jedoch, unter Beibehaltung des Lösungsmittels Ethanol die Ausbeute zu verdoppeln und auf 52 % zu steigern (Lit. [13]: 26 %).

Angeichts dessen und der besseren Handhabung wurde auf den Wechsel von Ethanol auf Essigsäure als Lösungsmittel verzichtet.



Schema 5

Meldrums Säure reagiert in einer *Knoevenagel*-Reaktion zum α,β -ungesättigten Primärprodukt **A**. Das *Knoevenagel*-Kondensationsprodukt geht mit dem

Enamin, das aus der Reaktion des Acetessigesters mit Ammoniumacetat hervorgeht, eine *Michael*-artige 1,4-Addition zu **B** ein. Nach erneuter Kondensation und Abspaltung von Aceton entsteht - ebenfalls als Intermediat - die 1,4-Dihydropyridin-3-carbonsäure **C**, welche decarboxyliert. Das gebildete Hydroxy-Dihydropyridin **D** liegt als tautomeres 2-Pyridon **1** vor (Schema 5).

Da die Substanz literaturbekannt ist, existieren bereits ihre analytischen Daten [13]. Dennoch soll kurz auf einige Besonderheiten aufmerksam gemacht werden. Im IR-Spektrum sind die Banden für die zwei Carbonylfunktionen bei 1718 cm^{-1} (Ester) und 1688 cm^{-1} (Lactam) zu sehen.

Auffällig sind im ^1H -NMR-Spektrum die drei Signale für das 4-H und die beiden 5-H, die offensichtlich magnetisch inäquivalent sind. Es zeigt sich ein Dublett bei $\delta = 2.39\text{ ppm}$ für 5- H_a , dessen Kopplungskonstante von $^2J = 16.6\text{ Hz}$ für eine Kopplung mit dem geminalen 5- H_b spricht. Die gleiche Kopplungskonstante beinhaltet das Dublett vom Dublett bei $\delta = 3.14\text{ ppm}$, welches 5- H_b zuzuordnen ist. Die kleinere Kopplungskonstante von $^3J = 9\text{ Hz}$ entspricht der vicinalen Kopplung mit 4-H. Anstatt eines Dubletts vom Dublett zeigt das 4-H nur ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J = 8.6\text{ Hz}$. Der Torsionswinkel zwischen 4-H und 5- H_a beträgt daher 90° und führt zu $^3J = 0\text{ Hz}$. Erwartungsgemäß zeigt sich das Erscheinungsbild der aromatischen Protonen. So sind das Dublett des zur Nitrogruppe *ortho*-ständigen 3'-H ($\delta = 7.91\text{ ppm}$) und das Triplett des *para*-ständigen 5'-H ($\delta = 7.65\text{ ppm}$) stärker tieffeldverschoben als die *meta*-ständigen 4'- und 6'-Protonen, wobei das 6'-H mit $\delta = 7.28\text{ ppm}$ die geringste Verschiebung aufweist (4'-H: $\delta = 7.49\text{ ppm}$) (Abb. 12, S. 23). Dieses Phänomen ist auf die Elektronegativität der Nitrogruppe und die damit verbundenen Effekte (-I, -M) zurückzuführen.

3.1.2 2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester

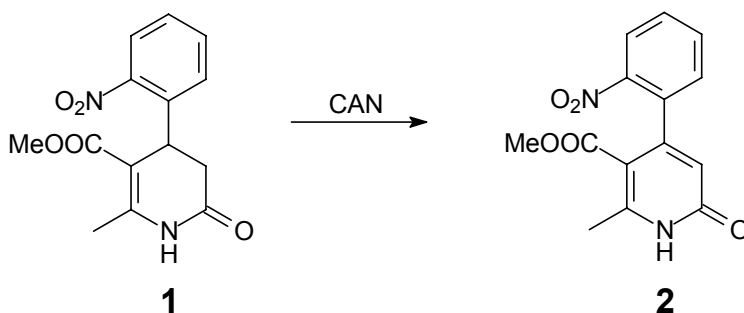
Der nächste Syntheseschritt sollte mittels Oxidation die Einführung einer weiteren Doppelbindung sein, um ein 2(1*H*)-Pyridon, den 2-Methyl-4-(2-

nitrophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester (**2**), zu erhalten.

Funktionalisierte 2(1*H*)-Pyridone sind seit langem von Interesse in pharmazeutischer und agrochemischer Forschung, und ihre biologische Aktivität hat große Beachtung gefunden. Einige 4-Aryl-2-oxopyridin-3-carbonsäureester, Verbindungen also, deren Esterfunktion in *ortho*-Position zur Lactam-Carbonylfunktion sitzt, nicht – wie bei **2** – *para*-ständig, verhindern das Wachstum neoplastischer Zellen und zeigen Aktivität in der Hemmung von Cytokinen [15] [16].

Als Reaktionsmethode wurde die Oxidation mit Ammoniumcer(IV)-nitrat (CAN) gewählt, die sich bei Dihydropyridinen zur quantitativen Bestimmung bewährt hat, im Arbeitskreis vielfach genutzt wurde und präparativ gut durchzuführen ist [17].

Die Umsetzungen verliefen innerhalb kürzester Zeit, jedoch waren die Ausbeuten mit etwa 60 % nicht hervorragend (Schema 6). Eine andere Methode der Dehydrierung – mittels 65%iger Salpetersäure – verlief gänzlich erfolglos [11] [18].



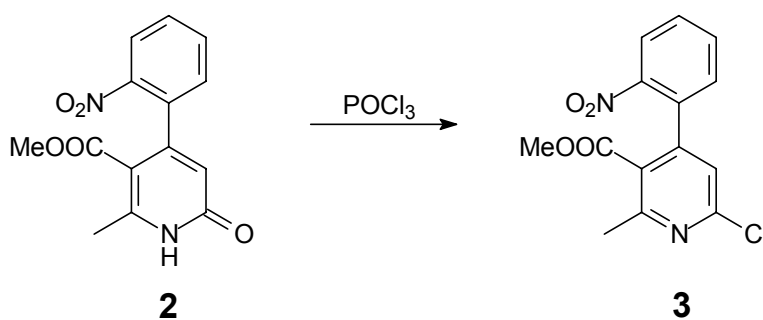
Schema 6

Die Unterschiede zum Edukt werden vor allem in den NMR-Spektren deutlich. Das 5-H erscheint im ^1H -NMR um etwa $\Delta\delta = 4$ bzw. 3 stark tieffeldverschoben als Singulett bei $\delta = 6.29$ ppm. Auch das NH-Signal verschiebt sich um über 3

ppm ins tiefe Feld ($\delta = 13.32$ ppm). Die aromatischen Protonen behalten weitgehend ihre Verschiebungswerte (Abbildung 12, S. 23). Die C-Atome im ^{13}C -NMR-Spektrum wurden durch Vergleich mit den Daten von **1** entsprechend zugewiesen. Das EI-MS bestätigt durch den Molpeak 288 $[\text{M}]^{+}$ die um 2 m/z geringere Masse. Der Basispeak 242 $[\text{M}]^{+}$ entsteht durch den Massenverlust von 46 (Abspaltung der Nitrogruppe).

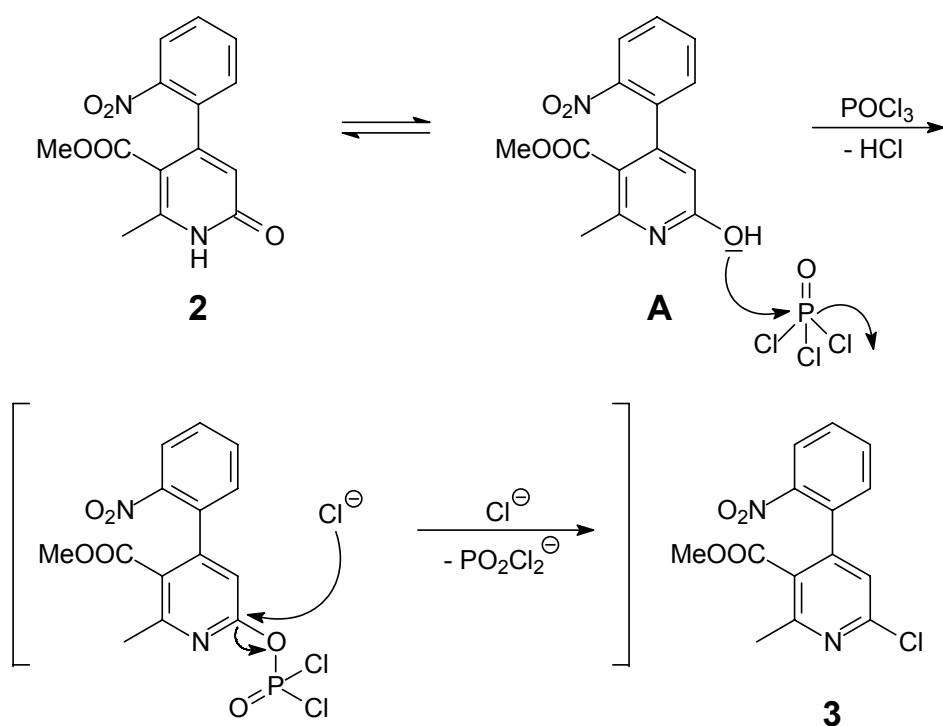
3.1.3 6-Chlor-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester

Da die Verknüpfung des Dihydropyridons mit dem Nitrophenylsubstituenten zum Tricyclus unter diversen reduktiven Bedingungen ($\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ -Puffer, Zn/Acetat -Puffer, Fe / AcOH) scheiterte, wurde zunächst die Umsetzung des α -Pyridons zum 2-Chlorpyridin angestrebt in der Hoffnung, dass die planare Struktur des Pyridinrings die Reaktion zum Tricyclus erleichtert. Die zunächst angewandte Methode mit POCl_3 und N,N -Diethylanilin in Benzol führte nicht zum Erfolg [19]. Ein im Arbeitskreis etabliertes Verfahren verwendet für die Einführung eines Chloratoms POCl_3 und PCl_5 [20]. Erhitzen in POCl_3 ohne Zusatz von PCl_5 reichte bereits für die Umsetzung des 2-Pyridons zum 2-Chlorpyridin aus. Bei der Aufarbeitung zeigte sich, dass auf die Neutralisierung verzichtet und der anfallende sandige Niederschlag direkt umkristallisiert werden konnte. Auf diese Weise konnte das Chlorpyridin **3** hergestellt werden (Schema 7). Die Ausbeute war mit knapp 90 % ausgezeichnet.



Schema 7

Vermutlich reagiert das Lactam **2** aus seiner tautomeren Lactimform **A** heraus. Der erste Schritt der Reaktion kann als nucleophiler Angriff der elektronenreichen Hydroxylfunktion auf ein Phosphorylchlorid-Molekül angesehen werden. Ein Chlorid-Ion aus der freigesetzten Salzsäure greift abschließend die besonders für nucleophile Anlagerungen begünstigte *ortho*-Position des Pyridinrings an und löst ein Molekül Dichlorphosphat ab (Schema 8).



Schema 8

Im IR-Spektrum fehlt die Bande für die Lactam-Carbonylgruppe. Das Signal für das 5-H verschiebt sich um fast 1 ppm ins tiefe Feld. Die Protonen am Nitrophenylring zeigen ein charakteristisches Muster: Zwei Dubletts vom Triplett werden von zwei Dubletts vom Dublett eingerahmt. Diese Abfolge Dublett vom Triplett – Dublett vom Dublett – Dublett vom Dublett – Dublett vom Triplett in Richtung Tieffeld entspricht den Protonen 6'-H – 4'-H – 5'-H – 3'-H (Abb. 12, S. 23). Die Reihung der C-Atome wurde wiederum analog **2** vorgenommen.

Der erwartete Molpeak von 306 $[M]^{+}$ trat im EI-MS nicht auf. Stattdessen wurden im Bereich niedrigerer Masse nur Peaks registriert, die durch den Verlust von Methoxy- und Nitro-Radikalen entstanden waren. Ein CI-MS mit dem Reaktandgas Ammoniak lieferte schließlich den um ein Proton reicheren Molpeak 307 $[M+H]^{+}$. Der Basispeak bei m/z 245 spricht mit einem Massenverlust von 62 für die Abspaltung eines Methyl-Radikals und der Nitrogruppe in Form von salpetriger Säure. Einen Hinweis auf das Vorhandensein eines Chloratoms gibt das Isotopenmuster mit einem Verhältnis $[M+H]^{+} : [M+2+H]^{+}$ von etwa 3:1.

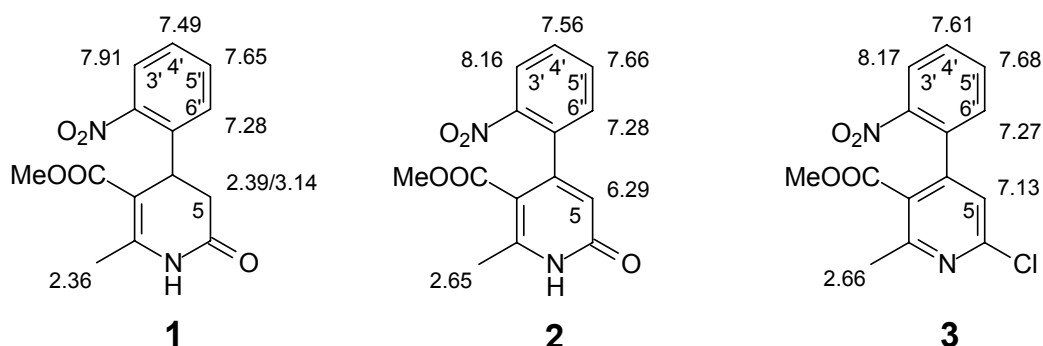


Abbildung 12: Vergleich ausgewählter ^1H -NMR-Daten von **1**, **2** und **3**

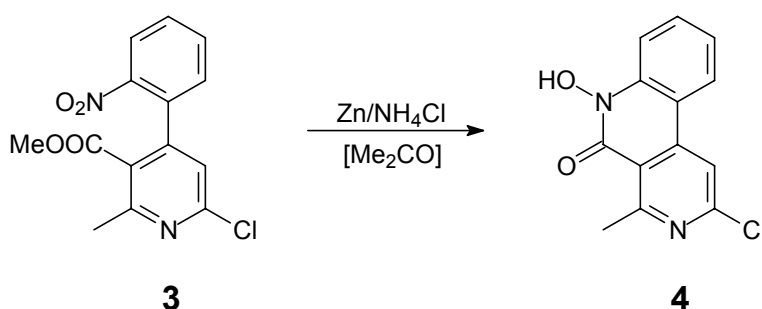
3.1.4 2-Chlor-6-hydroxy-4-methylbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5(6*H*)-on

Nachdem zahlreiche Versuche, Substanz **2** unter Reduktion der Nitrogruppe zu cyclisieren, fehlgeschlagen waren, wurden nun an **3** diverse Versuche zur Cyclisierung ausprobiert.

Dazu sollte zunächst die Nitrogruppe in neutraler oder leicht saurer Lösung reduziert werden, um auf der Stufe des Hydroxylamins mit der Esterfunktion zu reagieren. Ein häufig verwandtes Mittel, um aromatische Nitrogruppen zum Hydroxylamin zu reduzieren, ist Zinkstaub [21]. Schon vor über 100 Jahren waren *Bamberger* und *Rising* mit der Kombination Zinkstaub / Ammoniumchlorid in Ethanol / Wasser erfolgreich [22]. Etwa 50 Jahre später konnten

Hansen und *Petrow* das Verfahren erweitern und den erfolgten Ringschluss zu cyclischen Hydroxamsäuren bekanntgeben [23]. Desweiteren konnte von Erfahrungen aus dem Arbeitskreis *Görlitzer* profitiert werden: Probleme beim Einsatz von Zinkstaub, die eventuell mit der teils mangelhaften Qualität des Zinks zusammenhängten, konnten durch einen Austausch gegen aktivierte Zinkgranalien beseitigt werden, die zudem besser zu handhaben sind.

So wurden über einen langen Zeitraum Versuche durchgeführt, in denen stets unterschiedliche Verhältnisse der Kombination Methanol oder Ethanol (als Lösungsmittel) / Acetatpuffer pH 4.6 / Zinkgranalien eingesetzt wurden. Einige davon führten nach Aufarbeitung auch zu einer positiven Reaktion mit ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung, was auf die Entstehung der Hydroxamsäure schließen ließ. Jedoch genügen geringste Mengen, um eine Verfärbung und damit ein positives Ergebnis hervorzurufen, und das gewünschte Produkt war quantitativ nicht fassbar. Durch einen Wechsel zu Aceton / Wasser als Lösungsmittelgemisch und Ammoniumchlorid zur pH-Wert-Einstellung ließ sich die Hydroxamsäure nach entsprechender Aufarbeitung in bescheidener Ausbeute (knapp 20 %) gewinnen (Schema 9). Schwierigkeiten bereitete noch die sehr geringe Löslichkeit.



Schema 9

Im IR-Spektrum ist für die assoziierte Hydroxamsäure eine breite Bande bei 2900 bis 3450 cm^{-1} zu sehen. Die Carbonylvalenzschwingung ist im Vergleich zu **3** um über 100 cm^{-1} zu kleineren Wellenzahlen verschoben und liegt bei 1624 cm^{-1} .

Große Veränderungen zeigt das ^1H -NMR-Spektrum: Während die Tieffeldverschiebung des Methylgruppen-Signals mit $\Delta\delta = 0.7$ noch relativ gering ausfällt, ist das 1-H-Singulett, das dem 5-H des Eduktes entspricht, um nahezu 1.2 ppm stark ins tiefere Feld gerückt. Auch die Anordnung der aromatischen Protonen gleicht nicht mehr der des Eduktes. Denn neben dem 1-H verschiebt sich vor allem das 10-H (entspricht dem 6'-H des Eduktes) stark in Richtung zunehmender Resonanzfrequenzen ($\Delta\delta = 0.9$). Somit ergibt sich in Richtung zunehmender ppm-Zahlen bei den Protonen des ehemaligen Nitrophenylringes eine andere Reihenfolge als bei **3**, nämlich Dublett vom Triplett – Dublett vom Triplett – Dublett vom Dublett – Dublett vom Dublett (9-H – 8-H – 10-H – 7-H) (Abb. 13, unten, und 16, S. 32).

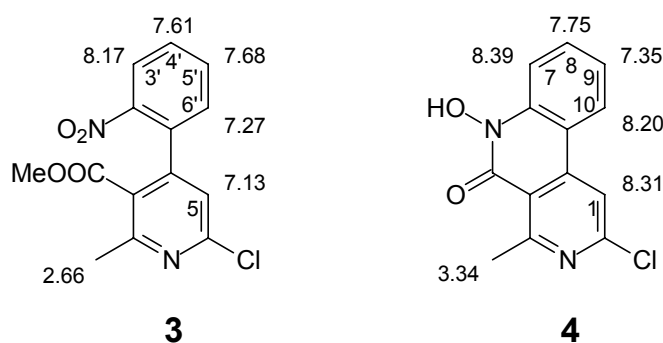


Abbildung 13: Vergleich ausgewählter ^1H -NMR-Daten von **3** und **4**

Die OH- und NH-Protonen erscheinen, bedingt durch deuteriertes Pyridin als Lösungsmittel, nicht im Spektrum. Das ^{13}C -NMR ist schwerlich auszuwerten und die Zuordnung der Signale problematisch, da die geringe Löslichkeit der Substanz lediglich eine Messung in $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ zuließ und Signale vom Lösungsmittel überdeckt werden. Zu sehen sind neben dem Methylgruppen-Signal bei $\delta = 26.77$ ppm fünf Signale für tertiäre C-Atome, die sich jedoch nicht eindeutig zuweisen lassen. Anhand des Vergleiches mit **3** kann als sicher angenommen werden, dass ein weiteres Signal - bei $\delta = 164$ ppm am weitesten ins tiefe Feld verschoben - zu C-5 gehört.

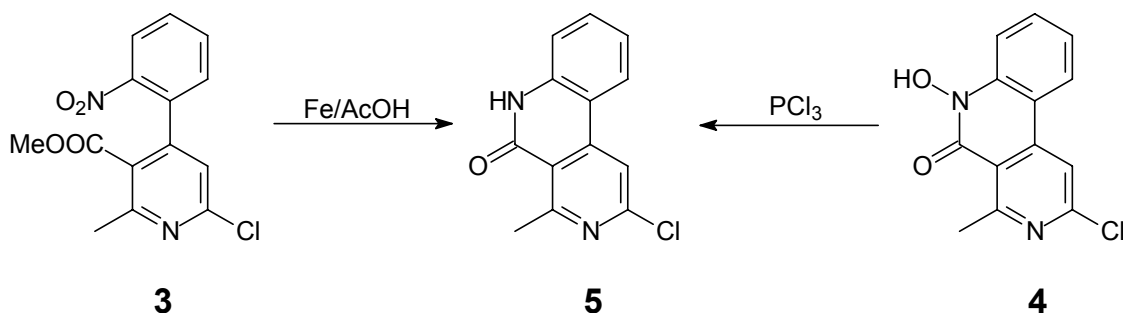
3.1.5 2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5(6H)-on

Im Gegensatz zum vorher beschriebenen Schritt, in dem die unvollständige Reduktion der Nitrogruppe und die Beendigung der Reaktion auf der Stufe des Hydroxylamins erwünscht ist, sollte nun, um die intramolekulare Lactambildung zu erwirken, die Nitrogruppe vollständig zum Amin reduziert werden.

Dabei konnte erneut auf vorangegangene Arbeiten des Arbeitskreises *Görlitzer* zurückgegriffen werden, die von geglückten Synthesen mittels Eisenspänen in essigsaurer Lösung berichten. Dennoch nahm die zufriedenstellende Handhabung dieser Reaktion eine lange Zeitspanne in Anspruch, bis ein geeignetes Lösungsmittel gefunden und die Ausbeute optimiert war. Eisen in unterschiedlichen Handelsformen (Späne, kleine Platten, Pulver) und diverse Kombinationen (Tetrahydrofuran / Essigsäure / Wasser, Aceton / Essigsäure / Wasser, konzentrierte Salzsäure / Zinn(II)-chlorid) in variierenden Verhältnissen wurden getestet, bis sich schließlich Eisenpulver, vermutlich aufgrund seiner relativ größten Oberfläche, und das Weglassen eines zusätzlichen Lösungsmittels als günstig erwiesen und fortan nur noch in einem Essigsäure/Wasser-Gemisch gearbeitet wurde (Schema 10). Das Vorliegen von zwischenzeitlichen Reaktionsgemischen aus Hydroxamsäure und Lactam konnte durch erneute Zugabe von Eisenpulver unterbunden werden. Nach Optimierung gelang die ohne Umkristallisation fast analysenreine Gewinnung von **5** mit Ausbeuten von sogar weit über 90 %. Probleme bereitete – wie schon bei **4** – die extrem schlechte Löslichkeit, so dass lediglich deuterierte Trifluoressigsäure eine ^1H - und ^{13}C -spektroskopische Messung erlaubte.

Ein weiterer bekannter Weg, Lactame herzustellen, geht von den korrespondierenden Hydroxamsäuren aus, die durch geeignete Reagenzien, beispielsweise durch PCl_3 , desoxygeniert werden.

Auch zur Synthese von **5** fand diese Methode Anwendung, lieferte jedoch im Vergleich zum vorher beschriebenen Weg die schlechteren Ausbeuten (Schema 10). Zudem bedeutet die direkte Umsetzung von **3** zu **5** durch Einsparung des Syntheseschritts, der über die Hydroxamsäure führt, einen ökonomischen Vorteil.



Schema 10

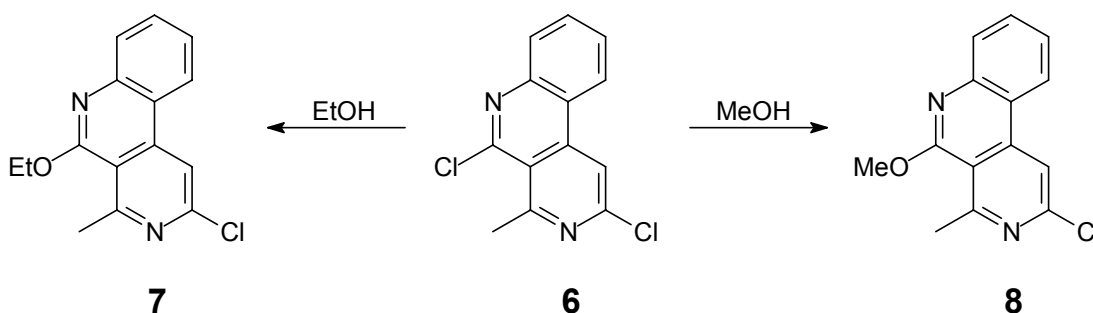
Bei Detektion mit UV-Licht der Wellenlänge 366 nm zeigt das Lactam eine blaue Fluoreszenz. Im IR-Spektrum sieht man bei 3450 cm^{-1} eine breite Bande für die NH-Valenzschwingung. Das Carbonylsignal liegt bei 1683 cm^{-1} .

Das 1-H wird im $^1\text{H-NMR}$, verglichen mit dem Edukt, um weitere 0.5 ppm tieffeldverschoben und geht bei $\delta = 8.76\text{ ppm}$ in Resonanz. Das Spektrum zeigt, dass im Bereich von $\delta = 7.5$ bis 8.5 ppm zwei Dubletts zwei Triplets umrahmen: diese Peaks sind in Richtung aufsteigender ppm-Zahlen den Protonen 7-H, 9-H, 8-H und 10-H zuzuordnen. Auch die Methylgruppe erfährt eine Tieffeldverschiebung auf $\delta = 3.49\text{ ppm}$ (Abb. 16, S. 32). Nicht detektiert wurde das Signal für das NH-Proton. Wie bereits bei **4** berichtet, gestatteten ^{13}C - und zugehöriges DEPT-Spektrum aufgrund der mangelhaften Löslichkeit der Substanz nur die Zuordnung weniger Signale. Die Methylgruppe erscheint bei $\delta = 21.36\text{ ppm}$; je zwei tertiäre C-Atome treten bei etwa $\delta = 120\text{ ppm}$ und $\delta = 128\text{ ppm}$ und ein weiteres bei $\delta = 140\text{ ppm}$ auf. Auch hier kann keine exakte Zuordnung getroffen werden.

3.1.6 2,5-Dichlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin

Die Methode, die sich bereits beim Schritt von **2** nach **3**, also der Umwandlung der Lactam- zur Chloriminstruktur als sehr erfolgreich und zuverlässig gezeigt hatte, sollte nun auch zur Anwendung kommen, um die intramolekulare Amidstruktur von **5** zu modifizieren und ein Molekül zu erhalten, welches zwei Chlor-Substituenten aufweist als potentielle Angriffspunkte für *N*-Nucleophile.

Es wurde also nach bewährtem Verfahren gearbeitet – ohne Zusatz von PCl_5 . Doch es stellte sich heraus, dass das zweifache Chlorimin sehr leicht einer Hydrolyse unterliegt und somit eine Rückreaktion zum Lactam eintritt. Es galt also, die Aufarbeitung abzuändern bzw. zu erweitern, denn die wässrige Aufarbeitung ist für die Zerstörung überschüssigen Phosphorylchlorids vonnöten. Zuerst wurde eine anschließende Extraktion des anfallenden Niederschlags mit Chloroform versucht, jedoch wurde Lactam in Spuren mit in die organische Phase übernommen. Auch die Versuche, durch Umkristallisation zu reinem Produkt zu gelangen, scheiterten und offenbarten die Instabilität der Verbindung: Während das C-Atom im Zentrum der Chloriminstruktur als Angriffspunkt für N-Nucleophile erwünscht ist und die Kohlenstoff-Chlor-Bindung diesbezüglich leicht zu spalten sein soll, stellten sich diese Aspekte als nachteilig im Umgang mit anderen nucleophilen Stoffen, hier O-Nucleophilen, heraus, denn das Erhitzen mit Alkoholen zwecks Umkristallisation ergab umgehend die entsprechenden Imidoester **7** und **8** (Schema 11).



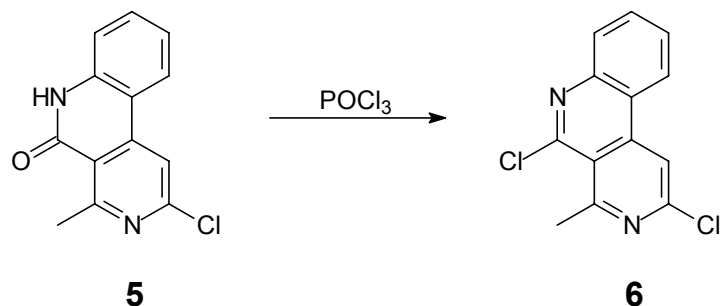
Schema 11

Das Indiz für das Vorliegen eines Ethoxy-Restes anstelle des Chlor-Substituenten in **7** gibt das EI-MS. Hier wurde mit dem Molpeak 272 $[\text{M}]^{+}$ eine um 10 m/z größere Masse gefunden, und das Isotopenmuster zeigt, dass das Molekül lediglich ein Chloratom besitzt, ein weiteres also durch die Ethoxygruppe ersetzt wurde. Der Massenverlust von 15 (Abspaltung einer Methylgruppe) untermauert dies ebenso wie der Basispeak 244 $[\text{M}]^{+}$, der durch eine Onium-Reaktion und dem Verlust von $-\text{C}_2\text{H}_4$ entsteht.

Das Auftreten einer blauen Fluoreszenz auf der DC-Platte unter UV-Licht der Wellenlänge 366 nm unterstreicht die Hypothese. Das ^1H -NMR bestätigt durch das Vorliegen eines Triplets und eines Quartetts die Anwesenheit eines Ethyl-Restes. Unklar war jedoch immer noch, welches Chloratom substituiert worden war. Ein NOE-Experiment erbrachte die Aufklärung der Struktur. Bei Einstrahlung auf das 1-H wurde weder eine Verstärkung des Ethoxy-Quartetts noch des Ethoxy-Triplets beobachtet und umgekehrt bewirkte die Einstrahlung auf das Quartett kein verstärktes 1-H-Signal. Beides wäre für die an Position 2 substituierte Verbindung sehr wahrscheinlich gewesen. Da dies nicht der Fall war, kann man mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass die Substitution des Chloratoms an C-5 stattgefunden hat. Zwei weitere Tatsachen sprechen zudem dafür: Zum einen, dass die vorher getrennten Signale für das 7- und das 8-H nun als Multiplett zusammenfallen und sich somit eine elektromagnetische Veränderung in relativer Nähe ergeben haben muss, zum anderen, dass für das 1-H eine Tieffeldverschiebung registriert wird, bei einem Alkoxy-Rest in *ortho*-Position jedoch eher der +M-Effekt überwiegt, der zu einer Verschiebung ins hohe Feld führt.

Bei der versuchten Umkristallisation mit Methanol fand ebenfalls eine nahezu schlagartige Ausflockung statt. Die Vermutung, dass auch in diesem Fall der Imidoester gebildet worden war, wurde durch EI-MS und ^1H -NMR bestätigt. Statt der erwarteten Masse von m/z 262 wurde als Molpeak 258 $[\text{M}]^{+}$ und als Basispeak 243 $[\text{M}]^{+}$ gefunden, der durch Verlust einer Methylgruppe entsteht. Das ^1H -NMR-Spektrum weist unter anderem zwei Methyl-Signale, ein Multiplett für die Protonen 7-H und 8-H und ein tieffeldverschobenes 1-H auf. Analog zu **7** kann deshalb das 5-Methoxy-Derivat **8** postuliert werden (Schema 11).

Zur Isolierung von **6** wurde nun eine andere Aufarbeitung vorgenommen: Eine erschöpfende Extraktion des Niederschlags mit Petroläther brachte schließlich Erfolg. Diese wurde nach einiger Zeit aufgrund der einfacheren Durchführung durch einstündiges Rückflusserhitzen in Petroläther mit anschließender Filtration ersetzt. Hierbei waren die Ausbeuten mit rund 60 % zufriedenstellend (Schema 12).



Schema 12

Der Reaktionsmechanismus verläuft analog der Umsetzung von **2** zu **3** (Schema 8, S. 22).

Da die Substanz **6** in Form von Einkristallen isoliert werden konnte, wurde eine Röntgenkristallstrukturanalyse angefertigt (Abb. 14).

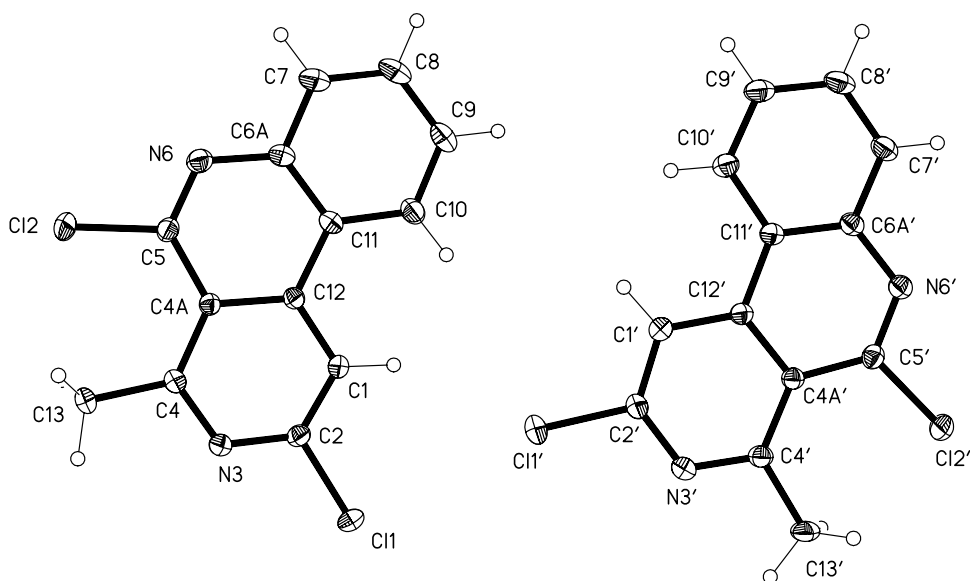


Abbildung 14: Röntgenkristallstruktur von **6**

Ein Querschnitt durch den Kristall bringt eine erstaunliche Tatsache hervor: Zwei der drei Wasserstoffbrückenbindungen, die im Kristallgitter die Moleküle untereinander verbinden, verlaufen über ein Chloratom. Neben der „klassischen“ Form zwischen dem 8-H und dem Stickstoffatom an Position 3

existieren Bindungen vom 2-Chloratom (Cl1) zum 1-H und vom 5-Chloratom (Cl2) zum 7-H (Abb. 15).

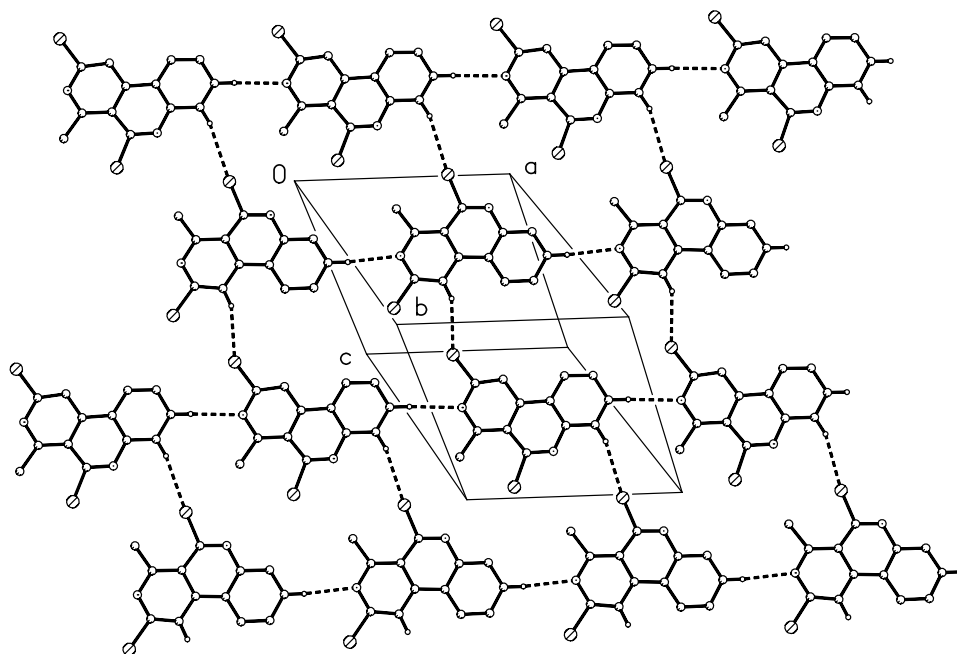


Abbildung 15: Querschnitt des Kristallgitters von **6**

Im ^1H -NMR-Spektrum sieht man, dass sowohl die Methylgruppe als auch das 1-H exakt die gleiche chemische Verschiebung aufweisen wie Substanz **4** (Abb. 16). Die Methylgruppe befindet sich bei $\delta = 3.35$ ppm und erfährt also, verglichen mit dem Edukt, eine geringe Hochfeldverschiebung; ebenso das 1-H, welches etwas stärker, um annähernd 0.5 ppm hochfeldverschoben wird. Als Erklärung könnte der fehlende starke Elektronenzug der Carbonylfunktion dienen, der sich bei **5** noch auf besagte Protonen auswirken kann. Das Muster der übrigen aromatischen Protonen entspricht ebenfalls der Anordnung, wie sie bei der Hydroxamsäure **4** auftritt: In Richtung zunehmender ppm-Zahlen zuerst zwei Dubletts vom Triplet, dann zwei Dubletts vom Dublett. Das Dublett vom Dublett bei $\delta = 8.08$ ppm, welches das 7-H signalisiert, steht im Gegensatz zum Edukt, bezogen auf die mittleren Protonen 8-H und 9-H, nicht tieffrequenz-, sondern hochfrequenzverschoben. Die Zuordnung aller Signale konnte durch

die beiden zweidimensionalen NMR-Techniken HSQC und HMBC gesichert werden. Erfolgte die Zuweisung der Verschiebungswerte zu den Atomen in den zuvor beschriebenen Produkten aufgrund von Elektronegativität und durch Vergleich mit ähnlichen Substanzen und entsprach sie somit lediglich der höchsten Wahrscheinlichkeit, so gelang durch HSQC / HMBC hier erstmals die exakte Bestimmung. Erwartungsgemäß treten im ^{13}C -NMR C-2 und C-5, die sich jeweils im Zentrum der Chloriminstruktur befinden, im tiefsten Feld in Resonanz; bemerkenswert hingegen ist die Position von C-4: trotz +I-Effekt der benachbarten Methylgruppe liegt das Signal mit $\delta = 150.26$ ppm noch zwischen den beiden besagten C-Atomen. C-1 zeigt sich bei etwa $\delta = 114$ ppm, die übrigen aromatischen Protonen werden zwischen $\delta = 122$ und 132 ppm registriert. In Richtung Tieffeld ergibt sich hier die Reihenfolge C-9, C-8, C-7 und C-10.

Im EI-MS erscheint der Molpeak $262 [\text{M}]^{+}$ zugleich als Basispeak. Das Isotopenverhältnis $[\text{M}]^{+} : [\text{M}+2]^{+} : [\text{M}+4]^{+}$ von $10 : 6.4 : 1$ weist auf das Vorliegen zweier Chloratome hin. Durch Abspaltung eines Chlor-Radikals ergibt sich die Masse von m/z 227, die als nächstes Signal in Richtung abnehmender Massen verzeichnet wird.

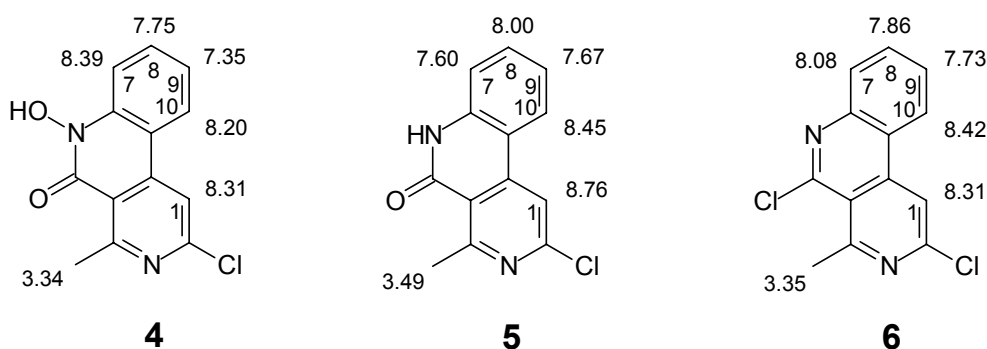
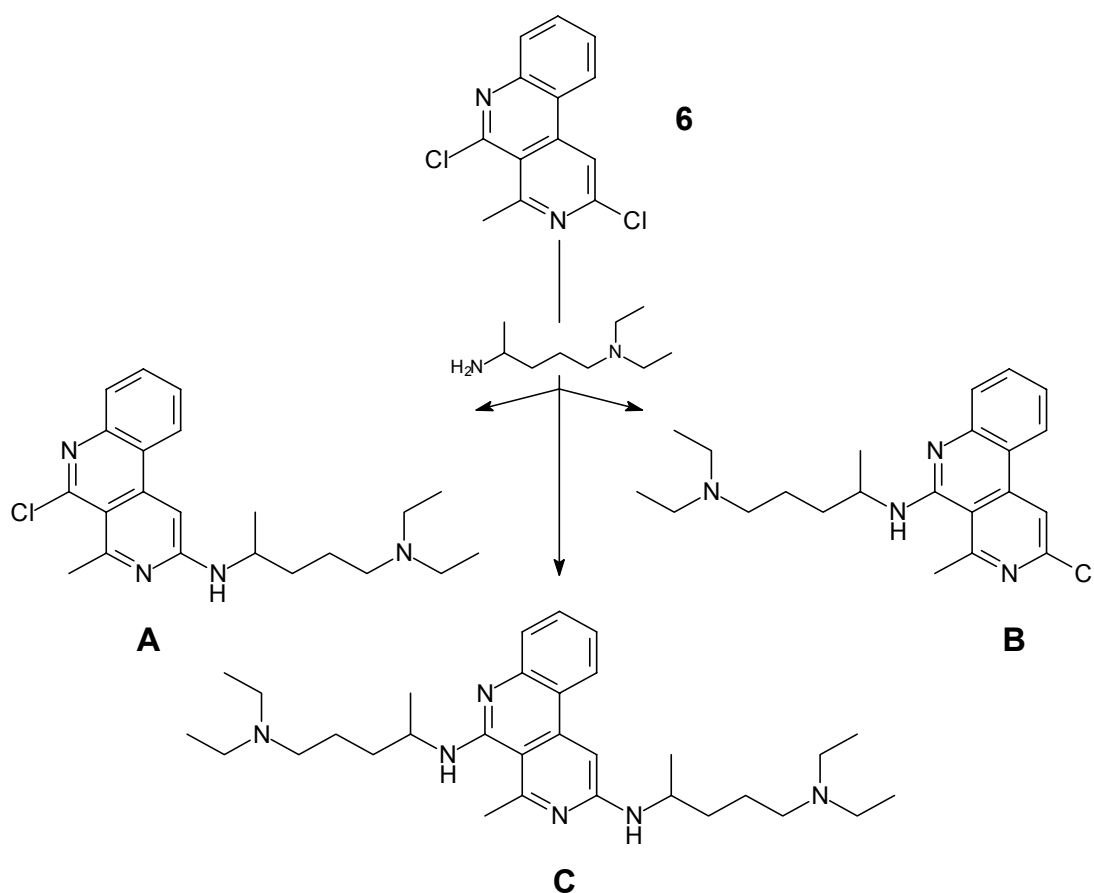


Abbildung 16: Vergleich ausgewählter ^1H -NMR-Daten von **4**, **5** und **6**

3.1.7. Synthese von Benzo[c][2,7]naphthyridin-2-yl-, -5-yl- und -2,5-diylnovaldiaminen

3.1.7.1. Umsetzung mit einem primären aliphatischen Amin

Die Absicht, Moleküle zu entwerfen, die strukturelle Ähnlichkeit zu bekannten Arzneistoffen zur Malariatherapie besitzen, führte als erstes zu einem primären aliphatischen Amin, der Novaldiaminbase (N^1, N^1 -Diethyl-1,4-pentandiamin). Aus der Umsetzung des Dichlorbenzonaphthyridins **6** mit dieser Base sollten Analoga des Chloroquins entstehen, da auch dieser bewährte Arzneistoff eine Novaldiamin-Seitenkette trägt. Interessant war hierbei der Aspekt, ob und inwieweit beide Chloratome substituiert werden. Im Idealfall sollten drei Substanzen gebildet werden, die durch Substitution je eines (**A** und **B**) und beider Chloratome (**C**) entstehen (Schema 13).



Schema 13

Der Versuch, nach der von *Andersag* beschriebenen Methode zu verfahren, schlug fehl [24]. Die Novaldiaminbase im Überschuss einzusetzen, erwies sich entgegen vielfacher negativer Erfahrungen, die damit bisher im Arbeitskreis *Görlitzer* gemacht wurden, als günstig. Um etwaige Beeinträchtigungen durch Luftoxidation zu vermindern, wurde die Reaktion unter Stickstoff-Begasung durchgeführt.

Nach Abreaktion des Eduktes und den sich anschließenden Extraktionsschritten zeigte die DC immer noch ein breites Band verschiedener, teils fluoreszierender Flecken. Durch sc Aufreinigung gelang es schließlich, drei Produkte rein zu isolieren, die alle einen geringeren R_f -Wert als das Edukt und violette Fluoreszenzen besitzen. Die logische Überlegung ging davon aus, dass damit die drei möglichen Substitutionsprodukte gefunden waren: das durch zwei Moleküle Novaldiaminbase an beiden Chloratomen substituierte Produkt und die beiden Isomere mit je einer Seitenkette, eines über C-2, das andere über C-5 gekuppelt.

Eine Verbindung lag bei den meisten Ansätzen dieser Versuchsreihe in überwiegendem Maße vor (Ausbeuten bis zu 70 %). Darauf ließ schon die Größe des Fleckes auf der DC im Vergleich mit den weiteren Flecken schließen. Im EI-MS verriet der Molpeak 384 $[M]^{+}$ mit entsprechendem Isotopenmuster eine Substitution eines Chloratoms durch ein Molekül Novaldiaminbase. Der Zerfall im Massenspektrometer ist von Fragmenten der Novaldiamin-Seitenkette geprägt, so das Diethylaminomethyl-Fragment mit $m/z = 86$ als Basispeak. Das IR-Spektrum zeigt bei etwa 3500 cm^{-1} ein scharfes Signal der NH-Valenzschwingung. Mehrere, bis in den Bereich unterhalb von 20 % Transmission reichende Spitzen indizieren die CH-Valenzschwingungen der Alkyl-Seitenkette. Im $^1\text{H-NMR}$ kommen bei über $\delta = 8\text{ ppm}$ die zusammenfallenden Signale für 10'-H und 1'-H (Abb. 22, S. 47). In Richtung Hochfeld folgt das Dublett vom Dublett des 7'-H bei $\delta = 7.66\text{ ppm}$, dicht gefolgt vom 8'-H, das als Dublett vom Dublett vom Dublett in Resonanz tritt. Das gleiche Aufspaltungsmuster zeigt das 9'-H bei $\delta = 7.27\text{ ppm}$. Zwischen den aromatischen Protonen und der aromatischen Methylgruppe bei knapp über $\delta = 3\text{ ppm}$ liegen, gut sichtbar, zwei Signale: ein Dublett für das Proton am Stickstoffatom und,

demgegenüber hochfeldverschoben, ein zentriertes Multipllett, welches das 4-H signalisiert. Die weiteren Signale im hohen Feld fallen zusammen, können jedoch gerade noch als Quartett (für die beiden Ethylgruppen) und Tripllett (für das 1-H) ausgewertet werden. Die Alkyl-Protonen im mittleren Bereich der Seitenkette (2-H, 3-H) erscheinen als Multipllett. Wieder deutlich aufgelöst zeigen sich das Dublett der Protonen an C-5 und das Tripllett der beiden endständigen Ethyl-Reste. Die Frage, welches Isomer nun vorliegt, war jedoch immer noch ungeklärt, wenngleich die Hochfeldverschiebung des 1'-H um $\Delta\delta = 0.2$ zu gering dafür schien, dass eine Substitution an C-2' stattgefunden hat. Deshalb wurde zur Klärung dieses Sachverhaltes ein NOE-Differenzspektrum aufgenommen, was die Annahme bestätigte, dass das Chloratom an C-5' durch eine Seitenkette ausgetauscht worden war, denn die Einstrahlung auf die aromatische Methylgruppe bewirkte ein verstärktes NH-Signal, und ein gesättigtes 5-H₃ erbrachte lediglich eine Verstärkung des 4-H. Bei Substitution an C-2 des Benzonaphthyridins müsste zusätzlich zum 4-H- das 1'-H-Signal verstärkt werden, strahlte man auf die 5-H₃ der Seitenkette ein. Die dritte Einstrahlung auf die zusammenfallenden Signale des 10'- und des 1'-H verstärkte nur das 9'-Dublett. Hier wäre bei Vorliegen des Isomers mit einer Resonanzverstärkung des 5-H zu rechnen (Abbildung 17). Die aufgeklärte Struktur **9** entspricht somit der eingangs formulierten Substanz **B** (Schema 13, S. 33).

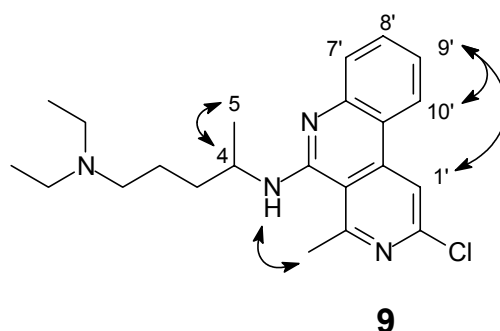


Abbildung 17: NOE von **9**

Die nächste isolierte Verbindung, deren Struktur es aufzuklären galt, erreichte bestenfalls Ausbeuten, die bei etwa 40 % lagen. Der niedrigere R_f -Wert führt zur Vermutung, dass die Polarität des Stoffes zugenommen haben muss. Dennoch zeigte der Molpeak 506 $[M]^{++}$ im EI-MS alsbald, dass es sich hier um die zweifach substituierte Verbindung **10** (**C** in Schema 13, S. 33) handelt, die keineswegs polarer als **9** zu sein scheint. Auch das Diethylaminomethyl-Fragment der Masse 86 taucht im Massenspektrum erneut auf. Das IR-Spektrum sieht dem der Substanz **9** sehr ähnlich. Bemerkenswertes offenbart der Blick auf das ^1H -NMR-Spektrum. Während die Hochfeld-Signale - ungeachtet der Intensitäten - nahezu ein Duplikat von **9** darstellen, zeigt sich ab etwa $\delta = 4$ ppm der individuelle Charakter von **10**. In vier statt zwei Signalen, zwei zentrierten Multipletts für $1'\text{-H}$ ($\delta = 3.84$ ppm) und $1''\text{-H}$ ($\delta = 4.59$ ppm) und den beiden Dubletts für das 2-NH ($\delta = 4.80$ ppm) und das 5-NH ($\delta = 5.21$ ppm), drückt sich die Inäquivalenz der Seitenketten aus (Abb. 19, S. 41). Der bedeutendste Unterschied befindet sich im Bereich der aromatischen Protonen: Das 1-H liegt bei $\delta = 6.98$ ppm und ist damit um über 1 ppm gegenüber dem einfach substituierten Produkt (dort $1'\text{-H}$) hochfeldverschoben. Dies zeigt eindrucksvoll den Einfluss eines Amin-Stickstoffes anstelle des Chloratoms in unmittelbarer Nähe des 1- bzw. $1'\text{H}$.

Das schwierigste Rätsel gab die verbleibende Fraktion auf. Die Tatsache, dass diese Substanz den größten R_f -Wert aufweist und dieser sich deutlich von dem unterscheidet, den Substanz **9** besitzt, erschien zumindest recht unlogisch in Hinblick darauf, dass hiermit das Isomer zu **9** gefunden sein sollte. Dass es sich nicht um das an C-2 substituierte Derivat handelt, machten allein zwei Fakten deutlich: Zum einen zeigt das ^1H -NMR-Spektrum mehr Signale im Bereich zwischen $\delta = 3.5$ und 5.3 ppm als **10**, zum anderen tritt nicht der entsprechende Molpeak im Massenspektrum auf. Stattdessen besitzt dieser die Masse 433; bei schonender Messung mittels CI ist der Molpeak 434 $[M+H]^+$ gleichzeitig der Basispeak. Eindeutig scheint zumindest die Kopplung an eine Novaldiamin-Seitenkette; dafür sprechen die Signale im ^1H -NMR. Das fehlende Chlor-Isotopenmuster und die Lage des Protons an C-1 des Naphthyridinrings ($\delta = 6.93$ ppm) sind wertvolle Indizien für eine mutmaßliche weitere Substitution an

C-2 durch einen Amin-Stickstoff. Lässt man eine Deutung der bisher ungeklärten Signale erst einmal offen, gelangt man unter Berücksichtigung der genannten Sachverhalte zu zwei möglichen Strukturen:

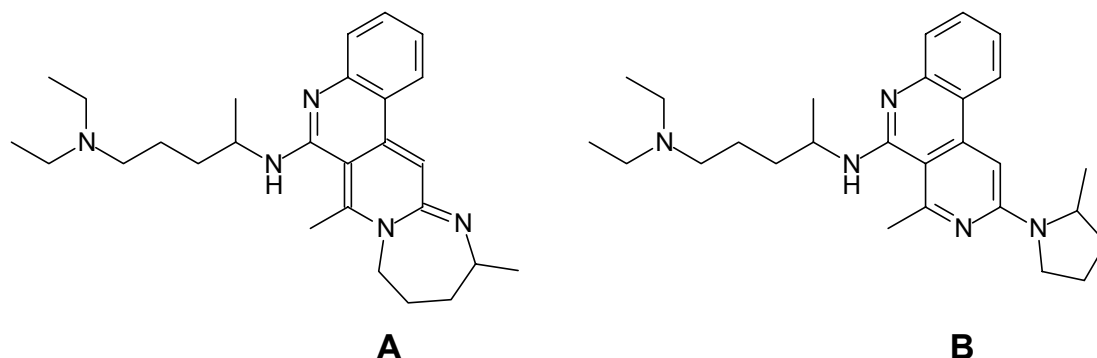
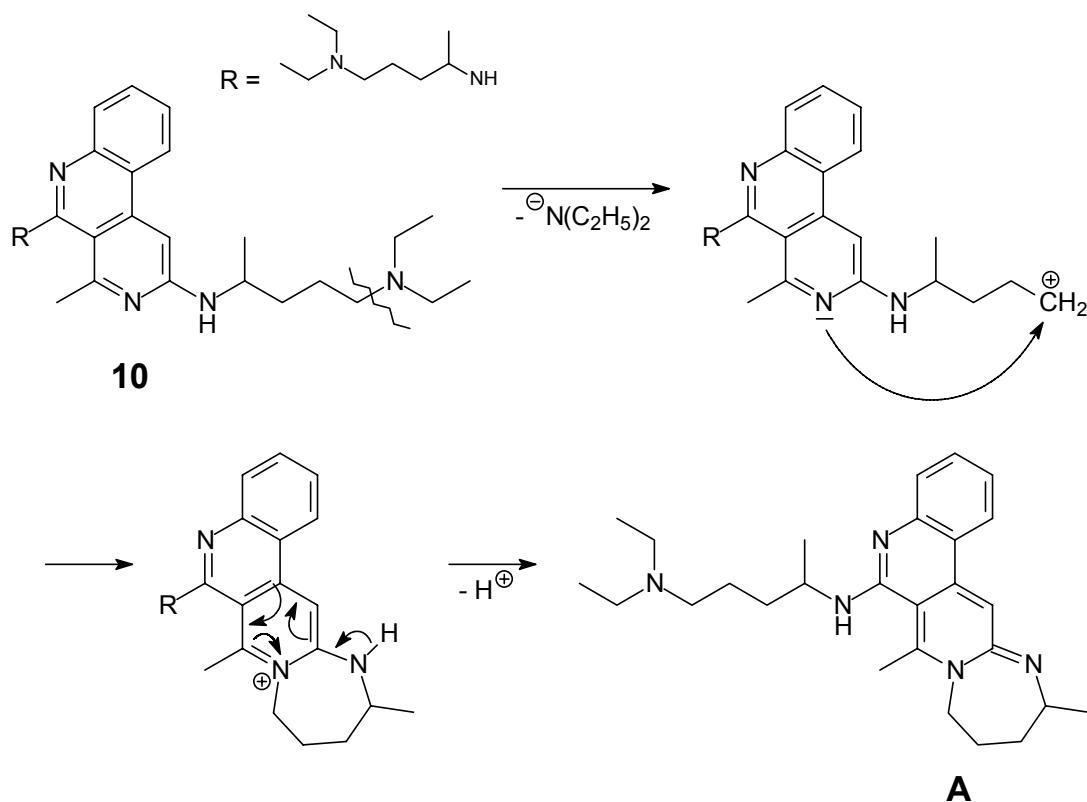


Abbildung 18: Mögliche Strukturen des 3. Produktes

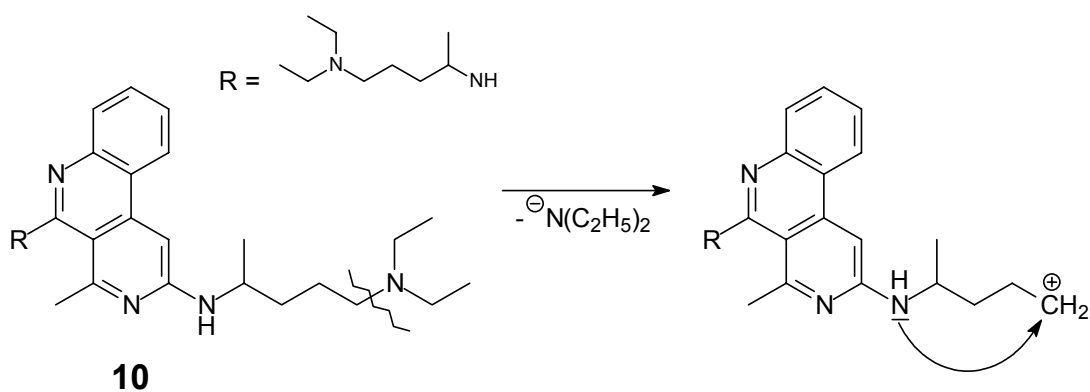
Bei der Entwicklung der Strukturen **A** und **B** wurden die Erkenntnisse genutzt, die bei **9** gewonnen wurden und die für eine vorrangige Kupplung der Seitenkette an C-5 plädieren. Demzufolge wurde auch bei dem noch unbekannten Produkt von einer zunächst stattfindenden Substitution des 5-Chloratoms ausgegangen, dem sich die Kupplung an C-2 anschließt. **A** und **B** besitzen beide die Masse m/z 433, kuppeln über einen Amin-Stickstoff und bestehen aus einem Teilstück der Novaldiaminbase. Zur Entstehung von Variante **A**: Bei beiden Varianten wird eine Substitution beider Chloratome vorausgesetzt, so dass zuerst **10** entsteht. Die sehr hohen Temperaturen könnten nun eine thermische Spaltung, einen Bruch in einer der beiden Novaldiamin-Seitenketten bewirken. Durch diesen Bruch entsteht ein Diethylamin-Anion und ein Carbenium-Ion, welches sich elektrophil an den basischen Pyridin-Stickstoff anlagert. Durch Abspaltung eines Protons und Verschiebung der Elektronen ist als Ergebnis eine 2,3-Didehydro-1,3-Diazepan-Struktur denkbar (Schema 14).



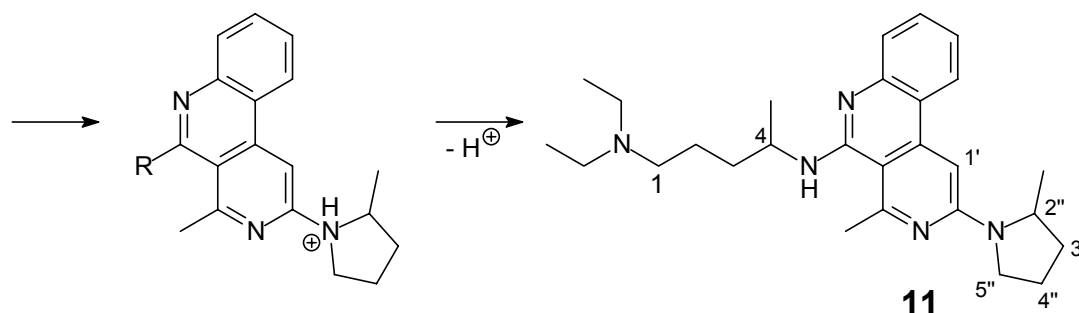
Schema 14: Denkbarer Mechanismus zur Entstehung von **A**

Die Reaktion zu **B** setzt ebenfalls eine Fragmentierung der Seitenkette und die Entstehung der gleichen Teilstücke voraus; im Unterschied zu **A** fungiert jedoch der verbleibende Stickstoff der Novaldiaminkette als Nucleophil.

Durch abschließende Deprotonierung resultiert in diesem Fall ein Pyrrolidinring (Schema 15).



Schema 15



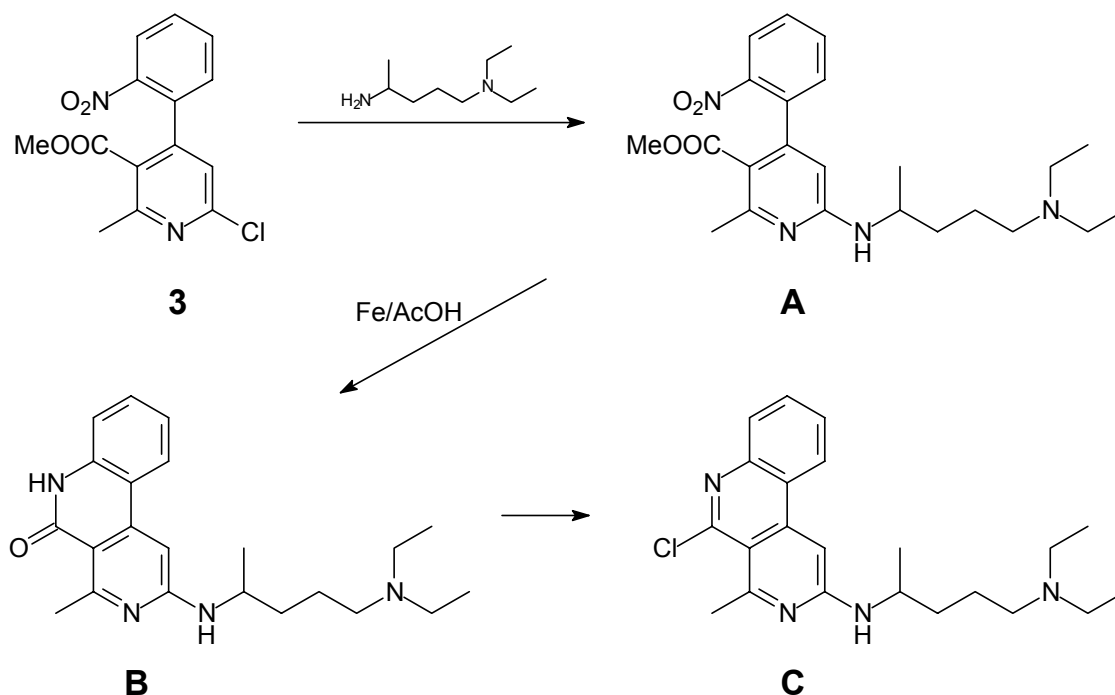
Schema 15 (Fortsetzung): Postulierter Mechanismus zur Entstehung von **11**

Der Vergleich der Basizitäten des Pyridin- und des halb-aromatisch-halb-aliphatischen Stickstoffs ergibt, dass aufgrund des sehr schwach basischen Pyridins Variante **B** (= Struktur **11**) als wahrscheinlicher angesehen werden kann. Die verglichen mit **9** zusätzlichen Signale im ^1H -NMR lassen sich demnach wie folgt zuordnen: Die dem Stickstoff benachbarten Protonen ($2''$ - und $5''$ -H) befinden sich im tieferen Feld als $3''$ - und $4''$ -H. $2''$ -H zeigt aufgrund der gleichen Struktur auch das gleiche Signal wie das 4-H, ein zentriertes Multiplett; um etwa 0.65 bzw. 0.85 ppm hochfeldverschoben erscheinen die $5''$ -Protonen in zwei komplexen Multipletts. Ebenfalls als Multiplett bei $\delta = 1.99$ bis 2.17 ppm liegt die Resonanz der $3''$ - und $4''$ -H vor (Schema 15). Die Massensfragmente 404 $[\text{M}]^{++}$ und 359 $[\text{M}]^{++}$ (Basispeak) sind durch eine Abspaltung eines Diethyl-Restes und anschließende Onium-Reaktion zu erklären.

3.1.7.2 Alternativer Weg zum Benzo[c][2,7]naphthyridin-2-yl-Isomer

Da die beschriebenen Reaktionsansätze zwar das an Position 5 substituierte **9** und das zweifach substituierte Benzonaphthyridin **10** lieferten, das über C-2 verbrückte Isomer jedoch nicht entstanden war bzw. nicht isoliert werden konnte, wurde nach einer anderen Strategie gesucht, die eine erfolgreiche Synthese bzw. Abtrennung ermöglicht. Der neue Weg sah vor, zuerst die Kopplung mit der Novaldiaminbase vorzunehmen, und dies auf der Stufe von **3**, bei der sich nur ein Chloratom (am späteren C-2) im Molekül befindet, so dass

die Position der Verbrückung eindeutig ist. Nach reduktivem Ringschluss und Einführung des zweiten Chloratoms sollte das Isomer zu **9 (C)** vorliegen (Schema 16).



Schema 16: Syntheseweg zum Isomer zu **9**

Die zunächst durchgeführten Versuche, in äquimolarem Verhältnis in Methanol als Lösungsmittel bzw. in einer Phenol-Schmelze nach *Andersag* [24], scheiterten. Auch hier brachte der zehnfache Überschuss an Novaldiaminbase, die dadurch zugleich als Lösungsmittel fungierte, den gewünschten Erfolg, wenngleich nicht auf Extraktion und SC verzichtet werden konnte. Eine einheitliche Umsetzung zu einem Produkt **A** wurde jedoch nicht erreicht, denn durch sc Reinigung wurden stets zwei Fraktionen eluiert, die sich zwar geringfügig im R_f -Wert unterscheiden, aber dennoch sehr unterschiedliche Flecken auf der DC-Platte erzeugen: ein bei Tageslicht gelb bis hellbrauner und ein blau fluoreszierender Fleck bei Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 366 nm.

Die erste Fraktion, ein gelbbraunes Öl, war schnell identifiziert, stellte sie doch die postulierte Verbindung **A** dar: Das EI-MS zeigt den Molpeak 428 $[M]^{+}$ und das typische Diethylaminomethyl-Fragment mit $m/z = 86$ als Basispeak. Zudem präsentiert das $^1\text{H-NMR}$ alle erforderlichen Signale, auf deren Besonderheiten kurz eingegangen werden soll. Während die Protonen des Nitrophenyl-Substituenten und die beiden Methylgruppen nahezu unverändert ihre Position im Spektrum beibehalten, erfährt das 5-H eine Hochfeldverschiebung um mehr als ein ppm auf $\delta = 6.00$ ppm. Wie schon bei **9**, **10** und **11** deutlich wurde, ist keineswegs überraschend, dass eine Substitution eines Chloratoms durch eine Amin-Seitenkette das benachbarte Proton zu kleineren ppm-Werten verschiebt. Beim NH-Proton zeigt sich der gleiche Effekt, wohingegen das 1''-H einer gegensätzlichen Verschiebung unterliegt, so dass die Lage beider Protonen im Vergleich zu **9** und **10** vertauscht ist. Auch die aromatische Methylgruppe tritt wie bei **3** (Abb. 13, S. 25) bei höherem Feld in Resonanz (Abb. 19). Die restlichen Protonen der Seitenkette treten wie bekannt auf. Die in Schema 16 postulierte Struktur **A** entspricht also **12** in Abbildung 19.

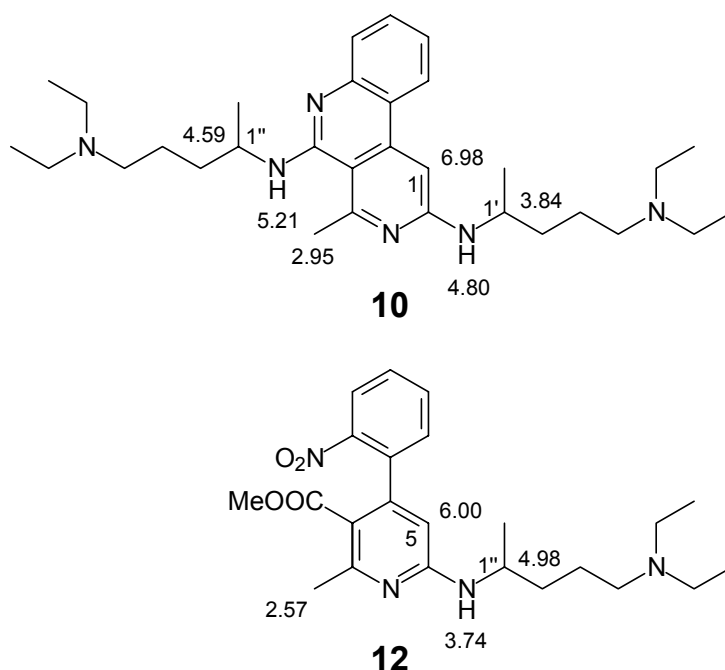


Abbildung 19

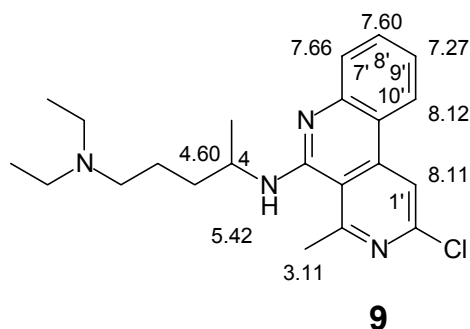


Abbildung 19 (Fortsetzung): Vergleich ausgewählter ^1H -NMR-Daten von **9**, **10** und **12**

Das gewünschte Molekül war gefunden; doch welches Produkt war bei der Synthese noch entstanden ? Die Aufklärung dieser Frage bereitete große Schwierigkeiten, denn die Analytik dieser Substanz führte zu teils widersprüchlichen Ergebnissen. Die Entstehung des wahrscheinlichsten Produktes **A** (Abb. 20), ein Carbonsäureamid, hervorgegangen aus Reaktion der Novaldiaminbase mit der Esterfunktion, wurde schon durch das Massenspektrum widerlegt, da kein entsprechender Molpeak $432 [\text{M}]^{+}$ gefunden wurde. Auch die Masse m/z 554 für eine denkbare Verbindung **B** mit Carbonsäureamidstruktur und einer zusätzlichen Substitution durch ein weiteres Molekül Novaldiaminbase wurde nicht identifiziert (Abb. 20).

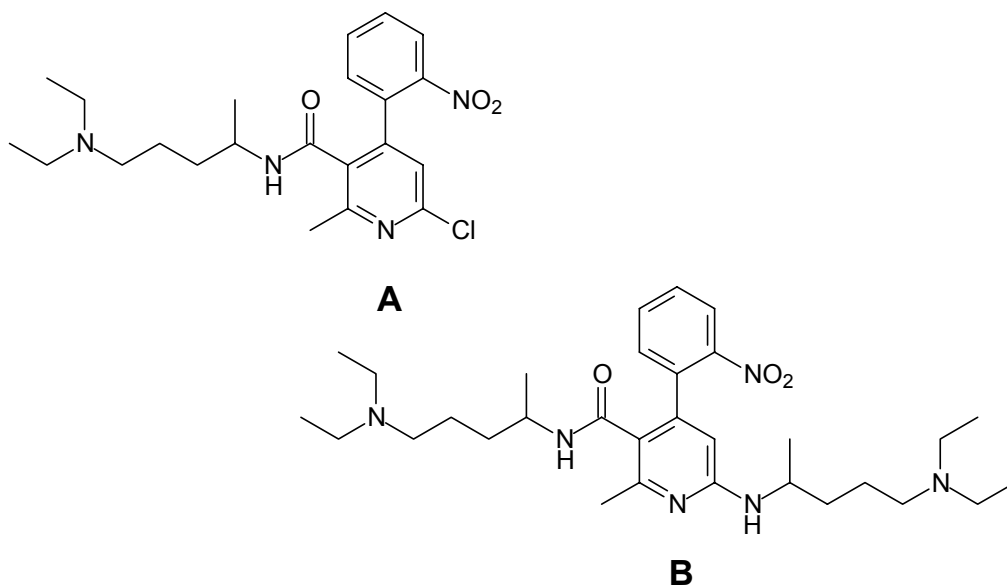


Abbildung 20: Denkbare Syntheseprodukte neben **12**

Die stattdessen gefundenen Massen im EI-MS und auch die massenspektrometrischen Ergebnisse, die mit Hilfe der schonenderen Verfahren CI und ESI erzielt wurden, ließen keine genaueren Vermutungen zu.

So galt das Hauptaugenmerk erst einmal dem ^1H -NMR-Spektrum, welches mit wenigen Abweichungen sehr dem Spektrum von **12** ähnelt. Sieht man einmal ab von den insgesamt wenig divergierenden Verschiebungswerten der einzelnen Signale, so wird lediglich ein Unterschied deutlich: das Fehlen einer zweiten Methylgruppe. Diese Tatsache belegt, dass die Esterfunktion in einer Weise reagiert haben muss, die nicht zur Amidbildung geführt hat. Die Verschiebung des Protons an C-1 des Benzonaphthyridingerüsts ($\delta = 6.66$ ppm) und das fehlende Chlor-Isotopenmuster im MS sprechen für die Kupplung einer Novaldiamin-Seitenkette an C-2. Die Intensitäten im hohen Feld weisen darauf hin, dass das Molekül nur mit einem Molekül der Novaldiaminbase substituiert wurde. Im ^{13}C -NMR liegt das zu höchsten ppm-Werten verschobene Signal ($\delta = 166.17$ ppm) im Bereich des Carbonyl-Kohlenstoffs der Esterfunktion bei **3** ($\delta = 166.77$ ppm) oder des Lactam-Carbonylsignals bei **2** ($\delta = 165.83$ ppm). Die Berücksichtigung aller genannten Aspekte und der Molpeak 390 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, der die Masse $m/z = 367$ indiziert und auf eine ungerade Anzahl an Stickstoffatomen im Molekül hinweist, gewährt den Rückschluss auf Struktur **13**, ein über eine Lactonbindung verbrücktes Chromono[3,4-*c*]pyridin (Abb. 21).

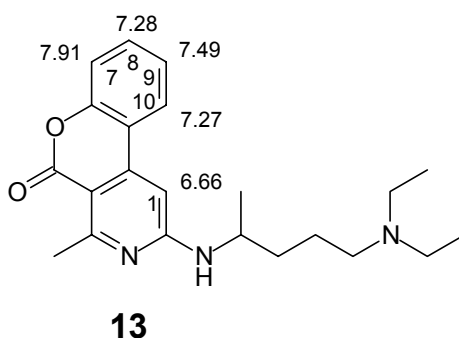


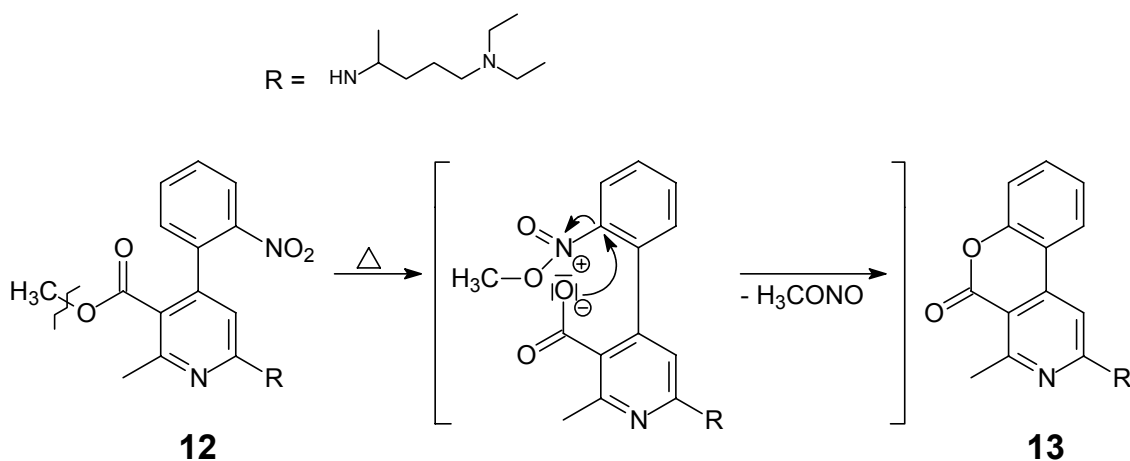
Abbildung 21: Ausgewählte ^1H -NMR-Daten von **13**

Die Reihung der aromatischen Protonen entspricht der von **3** und **12**: in Richtung steigender Verschiebungswerte 10-H – 8-H – 9-H – 7-H.

Einiges sprach jedoch auch gegen die Lactonbildung. Die Carbonylvalenzschwingung tritt bei 1692 cm^{-1} auf und damit erheblich tiefer als für Lacton-Carbonylschwingungen üblich. Außerdem wurde anfangs weder im EI- noch im CI-MS ein Molpeak 367 [M]^{++} gefunden, was auf den sehr labilen Charakter der Verbindung schließen lässt. Trotzdem fiel die Hydroxamsäure-Reaktion nach vorheriger Alkalibehandlung negativ aus.

Letztendlich gelang es nicht nur, in einer ESI-Messung den Molpeak 390 [M+Na]^+ und das typische Diethylaminomethyl-Fragment $m/z\ 86$ ausfindig zu machen, sondern durch ein hochauflösendes massenspektrometrisches Verfahren der Verbindung die Präzisionsmasse 367.2255 zuzuweisen, die nur um 0.0005 von der berechneten abweicht, so dass damit Verbindung **13** als bewiesen angesehen werden kann.

Ein möglicher Reaktionsmechanismus könnte wie folgt formuliert werden: Als Ausgangspunkt wird ein Molekül **12** angenommen. Aufgrund hoher Temperaturen und langer Reaktionszeit kommt es zur thermischen Spaltung des Esters in ionische Teilstücke. Die Carboxylatfunktion greift in einem nucleophilen Schritt das 2'-Kohlenstoffatom an, welches durch die Nitrogruppe positiviert ist. Diese wiederum bindet über ein Sauerstoffatom das Methylkation. Gleichzeitig kommt es zur Ablösung dieser Funktion als Methylnitrit (Schema 17).



Schema 17: Mechanismus zur Bildung von **13**

Eine andere Möglichkeit wäre der Abgang der Nitrogruppe in Form von salpetriger Säure, während die Carboxylgruppe nucleophil den Aromaten angreift und die Verbrückung herstellt. Ähnliches, nämlich die Abspaltung von salpetriger Säure durch Angriff einer Hydroxylfunktion, berichtet eine Arbeit von *Berg* und *Petrow*, die sich wiederum auf eine Veröffentlichung von *Kehrmann* bezieht [25] [26].

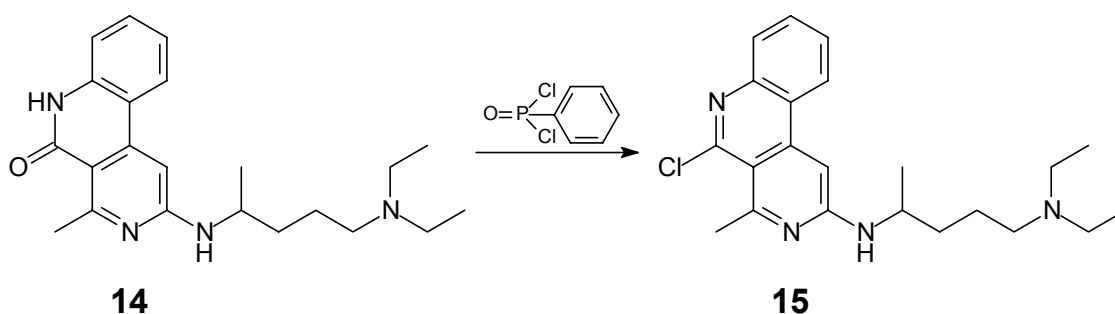
Die Weiterentwicklung vom novaldiaminsubstituierten Pyridin-3-carbonsäure-ester **12** zum Lactam **B** (Schema 16, S. 40) sollte wieder in einem Schritt erfolgen. Wie in den bereits beschriebenen gleichartigen Versuchen waren die reduktiven Bedingungen mittels Eisen und Essigsäure auch in diesem Fall erfolgreich; allerdings wurde nicht auf ein Lösungsmittel verzichtet, sondern Aceton eingesetzt. Durch sc Reinigung wurde **14** (= **B**, Schema 16) als braunes Öl isoliert.

Im EI-MS konnte der Molpeak 366 $[M]^+$ registriert werden sowie die Abbauprodukte mit den Massen m/z 337 und 293, die durch Massenverluste von 29 bzw. 73 (Abspaltung eines Ethyl- bzw. eines Diethylamin-Radikals) entstehen. Ebenso erscheint als Basispeak das typische Diethylaminomethyl-Fragment mit m/z 86. Charakteristische Veränderungen im ^1H -NMR-Spektrum sind das NH-Proton der Lactamfunktion bei $\delta = 10.82$ ppm sowie die Reihenfolge der aromatischen Protonen. War diese bisher bei allen offenkettigen Verbindungen – so auch beim Edukt **12** – in Richtung Tieffeld 6'-H – 4'-H – 5'-H – 3'-H, so findet sich hier eine alternierende Abfolge von Dubletts und Triplets, nämlich 8-H – 10-H – 9-H – 7-H in Richtung zunehmender ppm-Werte. Während bei **12** und **13** die Abfolge lediglich angenommen wird, wenngleich sie in Analogie zu **3** durchaus logisch erscheint, konnten die Protonen bei Verbindung **14** durch die 2D-NMR-Verfahren HSQC und HMBC eindeutig zugewiesen werden. Das 1-H, welches dem 5-H im Edukt entspricht, ist ins tiefe Feld verschoben ($\delta = 6.83$ ppm) und sein Wert vergleichbar mit dem entsprechenden 1-H bei **10** ($\delta = 6.98$ ppm). Die Carbonylschwingung liegt mit 1655 cm^{-1} bei einer für eine Lactamstruktur relativ geringen Wellenzahl.

Bei dem sich nun anschließenden Schritt von **B** nach **C** (Schema 16), der Einführung des Chloratoms, wurde angenommen, dass bei Verwendung von Phosphorylchlorid die Struktur der Seitenkette möglicherweise nicht intakt bleiben könnte. Deshalb wurde beschlossen, von vornherein behutsamer als bei den bisher erfolgten Reaktionen gleicher Art vorzugehen und Dichlorphenylphosphinoxid als ein schonenderes Reagenz anzuwenden. *Janin* und *Bisagni* hatten es als effizienter gegenüber Phosphorylchlorid beschrieben [27], und auch im Arbeitskreis *Görlitzer* wurde es bereits verwendet und hatte seine Vorteile bewiesen.

Unter Einsatz hoher Temperaturen und eines neunfachen Überschusses an Chlorierungsreagenz wurde ein dunkelbrauner Niederschlag abgetrennt, aus dem nach Extraktion und SC das gewünschte Chlorimin **15** (Schema 18) in Form eines bernsteinfarbenen Öls isoliert werden konnte. Die erzielte Ausbeute war jedoch mit 17 % sehr gering.

Das EI-MS ist eindeutig. Drei Signale treten signifikant hervor: der Molpeak 384 $[M]^{++}$ mit dem für ein enthaltenes Chloratom typischen Isotopenmuster, ein Peak mit der Masse m/z 311, der durch den Verlust eines Diethylamin-Radikals (m/z 73) entsteht, und das für Novaldiaminbasen-Derivate charakteristische Diethylaminomethyl-Fragment mit m/z 86.



Schema 18

Der Vergleich mit dem Isomer **9** legt interessante Fakten dar. Ganz deutlich tritt die Verschiebung des 1'-H zutage, das zwar – verglichen mit dem Edukt – ins tiefe Feld rückt, jedoch – verglichen mit der isomeren Verbindung – mit $\delta = 7.01$

ppm eine Hochfeldverschiebung um $\Delta\delta = 1.1$ aufweist. Ebenfalls zu auffällig geringeren ppm-Werten verschoben ($\Delta\delta = 0.7$) - wiederum verglichen mit dem Isomer - erscheint das 4-H bei $\delta = 3.90$ ppm. Die Reihenfolge der aromatischen Protonen verändert sich im Vergleich zum Edukt **14** vollkommen und stimmt nun mit der des Isomers überein, wenngleich sich der Abstand der Signale zueinander unterscheidet. Alle weiteren Signale von **15** und **9** sind nahezu deckungsgleich. Die Abbildungen 22 und 23 veranschaulichen die gravierenden Unterschiede zwischen den ^1H - und ^{13}C -Daten beider Isomere. Die eindeutige Zuweisung wurde durch die zweidimensionalen NMR-Techniken HSQC und HMBC ermöglicht.

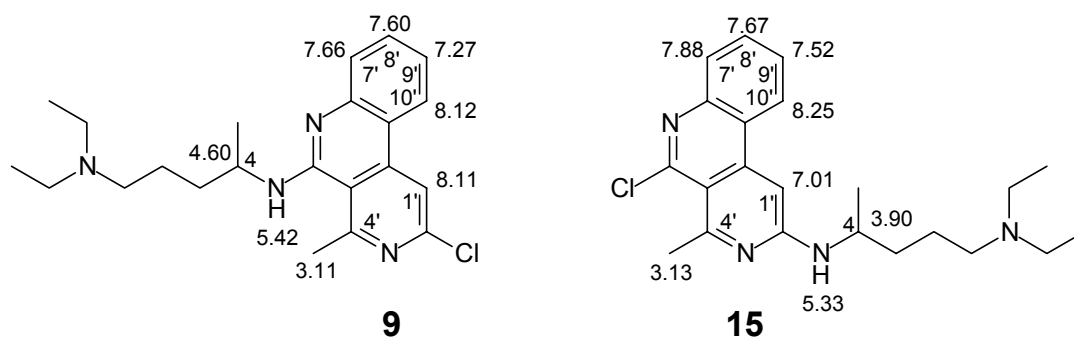


Abbildung 22: Vergleich ausgewählter ^1H -NMR-Daten von **9** und **15**

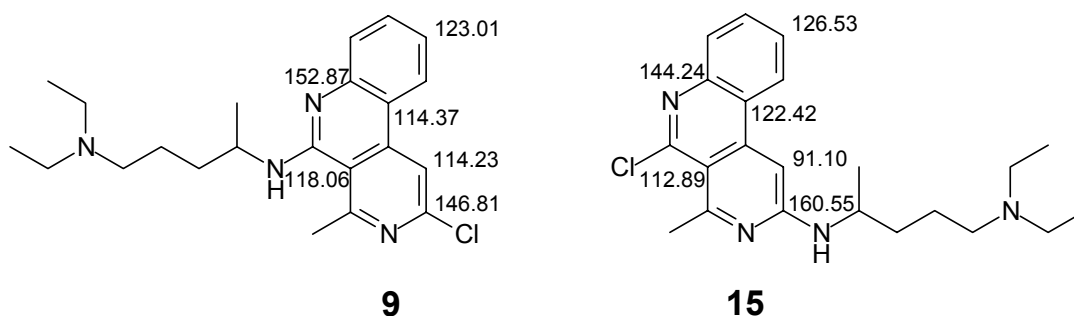


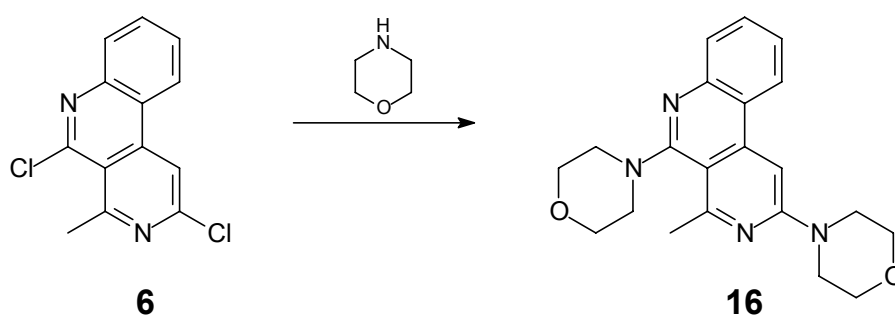
Abbildung 23: Vergleich ausgewählter ^{13}C -NMR-Daten von **9** und **15**

3.1.8 Umsetzung mit einem sekundären aliphatischen Amin

Nachdem festgestellt worden war, dass unter bestimmten Umständen eine Kupplung von einem primären aliphatischen Amin an das Dichlorbenzo[*c*][2,7]-naphthyridin möglich ist, sollte nun getestet werden, welches Reaktionsverhalten sekundäre aliphatische Amine besitzen.

Aufgrund der bekanntermaßen größeren Nucleophilie sekundärer Amine wurde angenommen, dass die Substitutionsreaktionen leichter und unter weniger drastischen Bedingungen ablaufen. Zudem waren die Erwartungen groß, dass ein höherer Prozentsatz der Ausbeute an zweifach substituiertem Produkt zufällt.

Als Testsubstanz wurde Morpholin ausgewählt, und sehr bald stellte sich die erhöhte Reaktivität heraus, denn im Gegensatz zu den Umsetzungen mit der Novaldiaminbase, die mehrere Stunden in Anspruch nehmen, war das Edukt bereits nach einer Stunde vollständig umgesetzt. Erfreulich war außerdem die augenscheinliche Tendenz zur Kristallisation des Produktes, waren doch die Novaldiamin-gekuppelten Verbindungen lediglich allesamt als Öle gewonnen worden. Die sich nach kurzer Zeit abscheidenden Kristalle stellten das mit zwei Morpholin-Molekülen substituierte Benzonaphthyridin **16** dar, und die erzielte Ausbeute von über 60 % war die erwartete Verbesserung (Schema 19).



Schema 19

Dass eine Zweifachsubstitution stattgefunden hatte, zeigt im EI-MS der Molpeak 364 $[M]^{++}$ und das fehlende Chlor-Isotopenmuster. Die folgenden Peaks

mit den Massen m/z 349 und 321, gleichzeitig der Basispeak, dokumentieren den Abbau im Massenspektrum durch Verluste einer Methylgruppe ($m/z = 15$) und desweiteren eines Ethen-Fragmentes ($m/z = 28$).

Das ^1H -NMR-Spektrum belegt, dass das Proton an C-1 des Benzonaphthyridin-gerüsts mit $\delta = 7.19$ ppm im gleichen Bereich liegt wie bei der mit zwei Molekülen Novaldiaminbase substituierten Verbindung **10**. Auch die Reihenfolge der weiteren aromatischen Protonen stimmt überein. Besonderheiten tauchen im hohen Feld auf, da die Protonen der Morpholinringe nicht – wie vermutet – einheitlich aufspalten, sondern ein ungewöhnliches Resonanzmuster besitzen. Diese Tatsache ist ein Indiz dafür, dass die freie Drehbarkeit einer der beiden Substituenten beeinträchtigt ist und dieser eher im Raum fixiert vorliegt. Einem dreifach aufgespaltenen Dublett bei etwa $\delta = 4$ ppm, das aufgrund seiner Intensität für zwei Protonen steht, folgen in Richtung Hochfeld zwei Triplett mit der Intensität von jeweils vier Protonen, ein Dublett und ein dem Dublett bei $\delta = 4$ ppm gleichendes Signal, die jeweils zwei Protonen vertreten. Anhand der Intensität erkennt man zugleich, dass sich unter den zwei erstgenannten Signalen weitere zwei Protonen verbergen. Durch NOE-Differenzspektroskopie gelang die Identifizierung zweier Signale: Einstrahlung auf das 1-H erzeugte nicht nur Verstärkung bei 10-H, sondern ebenfalls beim Triplett im höheren Feld. Ein gesättigtes Methylsignal verstärkte die Resonanz der 3''-Protonen, die das Dublett erzeugen. Die Zuordnung aller weiteren Signale lässt sich durch Kombination erschließen. Das im NOE-Verfahren verstärkte Triplett steht für vier äquivalente Protonen und ist aufgrund der freien Drehbarkeit des Morpholinringes an C-2 das gemeinsame Signal für die 3'- und 5'-Protonen. Aus der magnetischen Äquivalenz von 3'- und 5'-H resultiert die Gleichheit von 2'- und 6'-Protonen, die sich hinter dem zweiten tieffeldverschobenen Triplett verbergen. Das Dublett vom Dublett vom Dublett bei vergleichsweise tiefsten Feld steht vermutlich für das 6''-H und ist mit der direkten Nachbarschaft zum stark elektronenziehenden Sauerstoffatom zu erklären. Demnach sind die zwei verdeckten Protonen diejenigen an C-2''. Das verbleibende dreifach aufgespaltene Dublett kennzeichnet die 5''-Protonen und weist somit die gleiche Multiplizität auf wie jenes, welches für die Protonen auf der gleichen Seite des

Moleküls (6''-H) steht. Die Aufspaltung in vier Signale ist ein eindeutiger Beleg für die eingeschränkte Drehbarkeit des Morpholin-Substituenten an C-5, die durch die Methylgruppe an C-4 bedingt ist (Abb. 24).

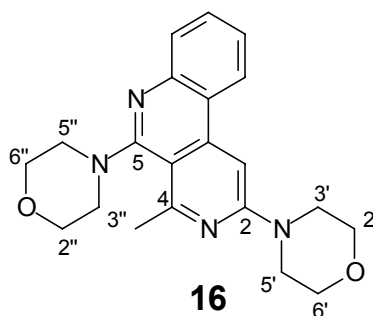


Abbildung 24

So unterschiedlich sich die beiden gleichen Substituenten im Protonenspektrum auch präsentieren, so einheitlich zeigen sie sich im ^{13}C -NMR-Spektrum. Das beweisen die 2D-NMR-Methoden HSQC und HMBC. Lediglich drei Signale ergeben die acht Kohlenstoffatome. Beide Morpholin-Reste unterscheiden sich nur in den Verschiebungen der Kohlenstoffatome in Nachbarschaft zum Stickstoffatom. Bei $\delta = 45.36$ ppm treten C-3' und C-5' zusammen in Resonanz, weiter tieffeldverschoben C-3'' und C-5'' ($\delta = 51.50$ ppm). Alle einem Sauerstoff benachbarten Kohlenstoffatome (C-2', C-6', C-2'', C-6'') erscheinen gemeinsam bei $\delta = 66.71$ ppm.

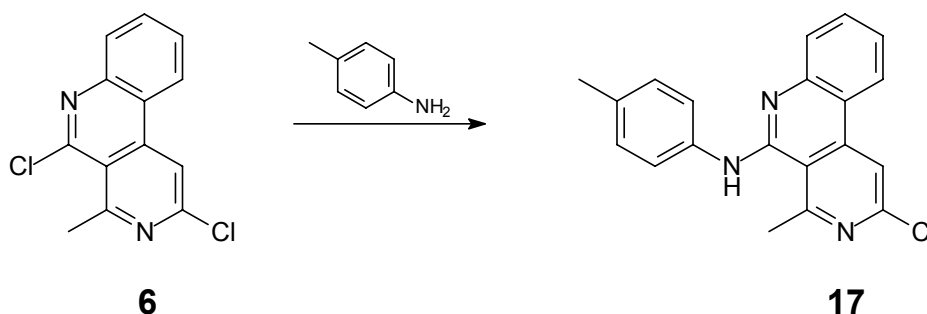
3.1.9 Umsetzung mit primären aromatischen Aminen

Nach den durchaus erfolgreichen Versuchen, aliphatische Amin-Seitenketten in das Molekül einzuführen, sollte die Testung der Kupplungstendenz auf aromatische Amine ausgeweitet werden.

3.1.9.1 Umsetzung mit *para*-Toluidin

Für die Reaktion von **6** mit aromatischen Aminen wurde zunächst - ungeachtet eines eventuellen pharmakologischen Nutzens - *para*-Toluidin verwendet, da es aufgrund des +I-Effektes der Methylgruppe ein idealer Partner für nucleophile Substitutionsreaktionen zu sein schien.

Ohne aufwendige Aufarbeitung gelang dann auch die Herstellung eines Produktes in kristalliner Form feinsten Nadeln. Das EI-MS ließ mit einem starken Molpeak 333 $[M]^{+}$ und dem Chlor-Isotopenmuster keinen Zweifel daran, dass nur ein Chloratom durch ein Toluidin-Molekül substituiert worden war. Durch die inzwischen gewonnene Erfahrung, dass die Substitutionen bevorzugt an der C-5-Position stattfinden, lag auch hier die Annahme vor, dass ein Benzonaphthyridin-5-ylamin entstanden ist. Anhand der Verschiebung des 1-H des Benzonaphthyridins, die sich in der Entscheidungsfindung, welches Chloratom substituiert worden war, als richtungsweisend herausgestellt hatte, wurde die Vermutung als bestätigt und das Vorliegen von **17** angenommen, da das Signal bei $\delta = 8.15$ ppm stark tieffeldverschoben erscheint (Schema 20). Zum Vergleich sei hier die strukturell ähnliche Verbindung **9** mit δ (1'-H) = 8.11 ppm aufgeführt.



Schema 20

Insgesamt weist das ^1H -NMR-Spektrum das typische Aufspaltungsmuster der aromatischen Protonen bei C-5-amingekuppelten Benzonaphthyridinen auf. Die Protonen des Benzolrings spalten wie erwartet in zwei Dubletts auf, wobei das

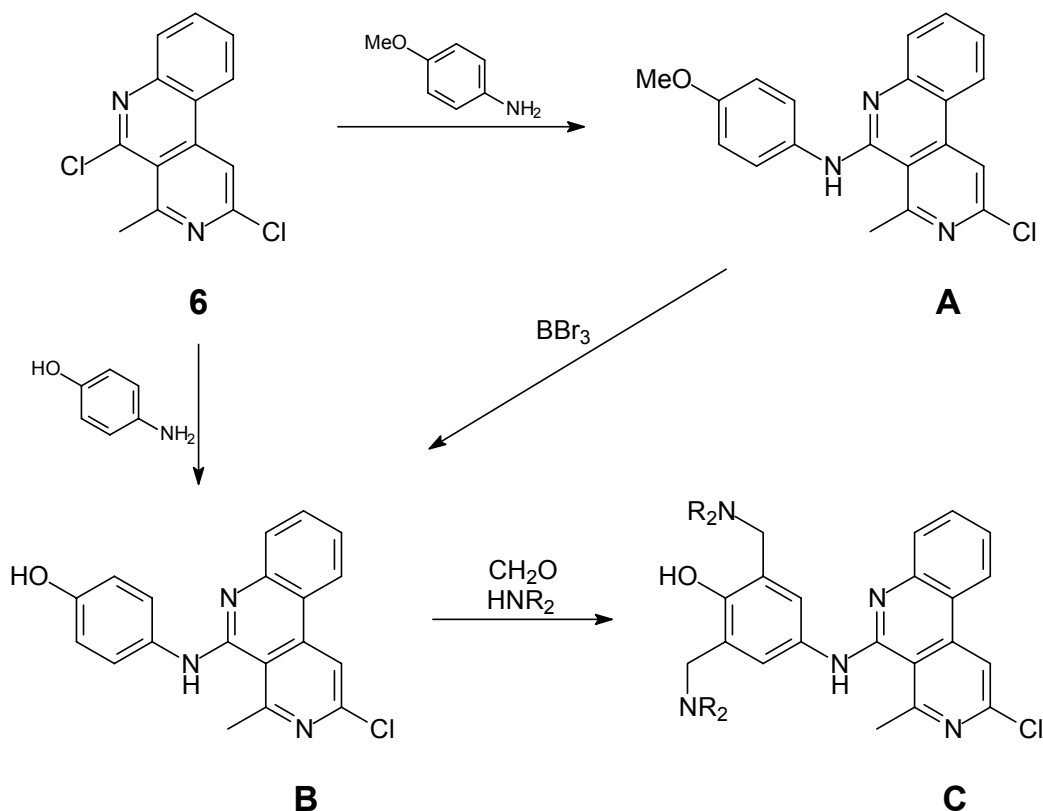
ins tiefe Feld verschobene bei $\delta = 7.64$ ppm das Dublett für das 8-H verdeckt. Die Naphthyridin-Methylgruppe erscheint zu höheren ppm-Werten verschoben als die Methylgruppe am Benzolring. Ein UV-Maximum bei 354 nm erklärt die blassgelbe Färbung der Kristalle.

3.1.9.2 **Stufenweiser Aufbau des Dichlorbenzo[c][2,7]naphthyridins zum alkylaminomethylierten Aminophenol-Derivat**

Das Gelingen einer Kupplung eines aromatischen Amins an den Benzo[c][2,7]-naphthyridin-Kern war erfolgsversprechend in Hinblick auf weitere Substitutionsreaktionen durch andere aromatische Amine.

Nachdem durch die Verbrückung mit der Novaldiaminbase die Herstellung der Chloroquin-ähnlichen Verbindungen **9** bis **15** gelungen war, wurde nun die Entwicklung von Amodiaquin-Analoga angestrebt. Der Synthesepfad sah vor, das Dichlorbenzonaphthyridin **6** in vier Schritten zu alkylaminomethylierten Aminophenolen umzusetzen. Als Vorlage diente eine Veröffentlichung von *Strekowski et al.*, die sich mit der Synthese von Strukturen befasst, die als Liganden der dreifach-helikalen DNA deren Stabilisierung bewirken sollen. Im Rahmen dieser Arbeit wird von der Umsetzung eines aza-analogen Säurechlorids berichtet, das sich innerhalb eines polycyclischen Systems befindet und bei dem das Chloratom in *para*-Position zum Stickstoff lokalisiert ist. Durch Reaktion mit *para*-Anisidin und anschließende Behandlung mit Bortribromid erhielt die Arbeitsgruppe um *Strekowski* das Aminophenol-Derivat, das dann noch einer *Mannich*-Reaktion unterzogen wurde [28].

Übertragen auf vorliegende Arbeit wurde nachstehendes Schema formuliert (Schema 21). Die Auswahl der einzusetzenden Amin-Komponenten in den *Mannich*-Reaktionen wurde zunächst offen gelassen und ist deshalb im Schema grob mit HNR_2 wiedergegeben. Zudem wurde die relativ unreaktive C-2-Position für derartige Überlegungen nicht mehr in Betracht gezogen.



Schema 21

Die Reaktion von **6** mit *para*-Anisidin benötigte zur vollständigen Umsetzung des Eduktes 10 Stunden, was der Erwartung widersprach, ist doch der +M-Effekt der Methoxygruppe stärker als der +I-Effekt der Methylgruppe bei *para*-Toluidin einzuschätzen und damit auch die vermutete Nucleophilie des Amin-Stickstoffs. Dennoch ließ sich eine einfach durchzuführende Synthese finden, die zu einem kristallinen Produkt in Form von orangegelben Nadeln führte.

Der Molpeak 349 $[\text{M}]^{++}$, gleichzeitig Basispeak, und das Isotopenmuster im EI-MS kündigten eine vollzogene Einfachsubstitution an; die Verschiebung des 1-H im ^1H -NMR-Spektrum bei $\delta = 8.07$ ppm bestätigte dann vorliegende Verbindung **18** (Abb. 25). Die Signale für das 7-H und das 8-H im ^1H -NMR fallen zusammen und ergeben zusammen mit einem der Dubletts des Benzolrings ein Multiplett, dass lediglich die Bestimmung der Kopplungskonstante des Dubletts zulässt ($^3J = 8.8$ Hz). Das NH-Singulett, verifiziert durch H/D-Tausch, erscheint

bei $\delta = 7.18$ ppm. Ein UV-Maximum bei 358 nm ist für die Farbe der Kristalle verantwortlich.

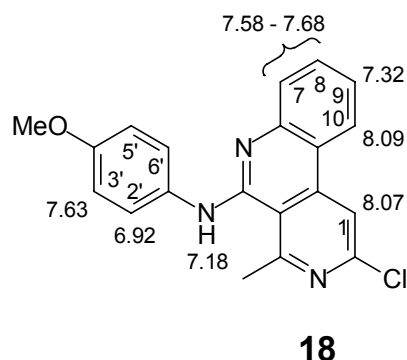


Abbildung 25: Ausgewählte ^1H -NMR-Daten von **18**

Der nächste Schritt sah die Spaltung des Aminophenolethers vor, um die freie Hydroxylfunktion zu erhalten. Mit Bortribromid in Dichlormethan [29] konnte **18** erfolgreich demethyliert und **19** in passabler Ausbeute (60 %) gewonnen werden. Die Masse m/z 335 zeigt sich im EI-MS gleichzeitig als Mol- und Basispeak. Im ^1H -NMR-Spektrum fehlt das Signal für die Methoxygruppe, und im tiefen Feld bei $\delta = 10.17$ ppm ist die Resonanz des Hydroxyl-Protons zu sehen. Die Reihenfolge der aromatischen Protonen des Benzonaphthyridinteils bleibt erhalten, jedoch erscheinen alle Signale tieffeldverschoben, 1'- und 10'-H sogar um $\Delta\delta = 0.6$. Die Abweichungen in der Verschiebung der Protonen des Benzolrings sind minimal, doch die Bezifferung verändert sich, da es sich nun um ein derivatisiertes Aminophenol handelt und nicht mehr um ein Benzonaphthyridinylamin (Abb. 26).

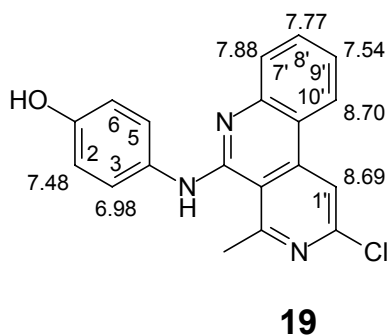


Abbildung 26: Ausgewählte ^1H -NMR-Daten von **19**

Die direkte Umsetzung von **6** mit *para*-Aminophenol zu **19** (Schema 21, S. 53) wurde zunächst nicht durchgeführt, da befürchtet wurde, dass das Aminophenol und möglicherweise auch das entstehende Produkt zu leicht einer Oxidation durch Luftsauerstoff unterliegen würden. Dennoch wurde auch dieser Weg ausprobiert. Aufgrund der oxidativen Prozesse, deren Produkte bei Inprozesskontrollen auf der DC-Platte als dunkle Flecken gut sichtbar sind, musste desöfteren Reagenz nachgegeben werden. Zwar gelangen die Isolierung eines kristallinen Produktes in ansprechender Ausbeute (71 %) und die Herstellung von Einkristallen (Abb. 27); meist musste jedoch der Ansatz nach langer Reaktionszeit so gereinigt werden, da das Produktgemisch aus vielen Komponenten, das die DC zeigte, keine Kristallbildung der gewünschten Verbindung ermöglichte. Aus diesem Grund war die erstgenannte Methode die meistgenutzte.

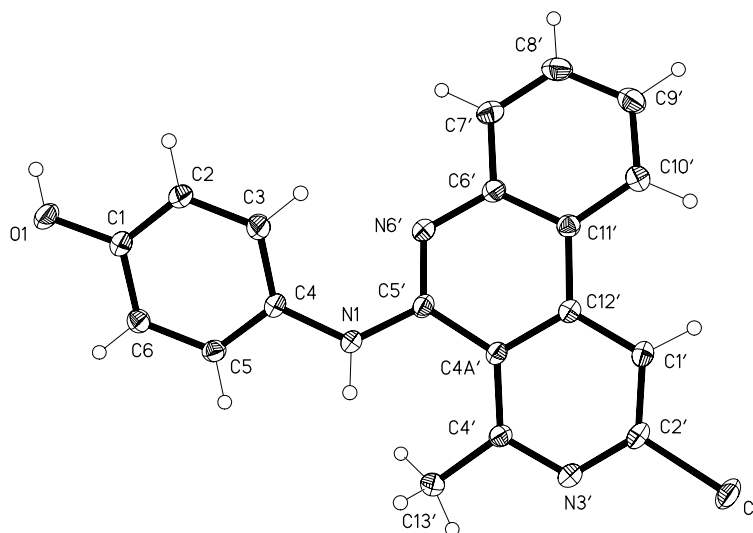


Abbildung 27: Röntgenkristallstruktur von **19**

In Struktur **19** sind zwei planare, aromatische Systeme über eine Stickstoffbrücke miteinander verbunden. Die Hydroxylgruppe steht nahezu synperiplanar zum Benzonaphthyridin-Grundkörper, während der Phenylring

um etwa 150° verdreht dazu vorliegt (Abb. 27). Das Wichtigste ist jedoch, dass hiermit ein Beweis erhalten wurde für die Substitution des 5-Chloratoms und das Verbleiben des 2-Chloratoms am Benzonaphthyridin. Anhand der starken Tieffeldverschiebung des 1'-H kann somit zudem als erwiesen angesehen werden, dass die Vermutungen bezüglich des Ortes der Substitution bei allen bisher beschriebenen Substanzen richtig sind. Zusammenfassend kann folgende "Faustregel" erstellt werden: Bei Substitution des 2-Chloratoms und Erhalt des 5-Chloratoms befindet sich das 1-Proton des Benzonaphthyridins im Bereich um $\delta = 7$ ppm oder darunter, bei umgekehrter Substitution oberhalb von $\delta = 8$ ppm.

Verbindung **19** sollte Ausgangspunkt für die Synthese von diversen Produkten sein, die durch Aminomethylierung des Aminophenolteils entstehen können.

Als erstes war die Einführung einer oder ggf. zweier Diethylaminomethyl-Seitenkette(n) geplant, wodurch Amodiaquin- bzw. Cycloquin-analoge Verbindungen entstehen. Die Aminomethylierungen sollten gemäß einer *Mannich*-artigen Reaktion nach *Burckhalter* [7] ablaufen, dem es gelungen war, 4-Hydroxyacetanilide zu aminomethylieren, während unter der eigentlichen *Mannich*-Reaktion die Kondensation von CH-aciden Verbindungen, meist Ketonen, mit Formaldehyd und primären oder sekundären Aminen verstanden wird [30].

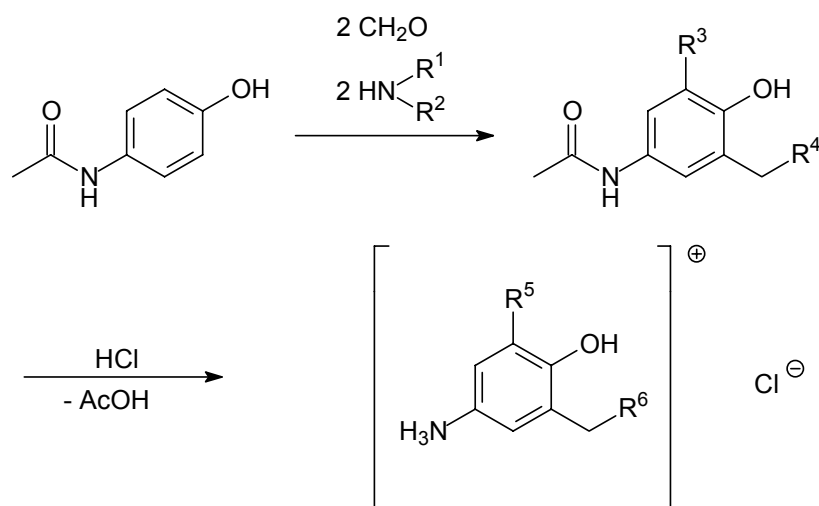
Dementsprechend wurden **19**, 35%ige Formaldehyd-Lösung und Diethylamin zusammengegeben und rückfließend erhitzt, doch auch nach langer Reaktionszeit (20 Stunden) hatte keinerlei Umsetzung stattgefunden.

Weil erhofft wurde, dass sich durch den direkten Einsatz des Carbeniumiminium-Ions, einem Zwischenprodukt in der *Mannich*-Kaskade, die Reaktivität erhöht, wurde die Herstellung des *N,N*-Diethylmethyleniminiumchlorids beschlossen. Das Aminal, welches aus Diethylamin und 35%iger Formaldehyd-Lösung durch Stehenlassen über Kaliumcarbonat entstand, wurde in das Methyleniminium-Salz überführt [31] und daraufhin mit **19** versetzt. Nach etlichen Aufbereitungsschritten gelang zwar die Isolierung einer Substanz, die sich später als **20** herausstellte (Schema 22), doch die geringe Ausbeute von weniger als 30 % und die umständliche Herstellung waren nicht zufrieden-

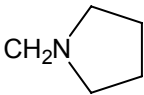

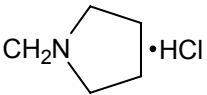
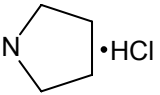
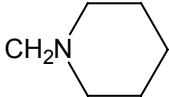
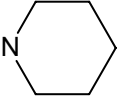
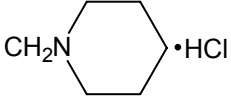
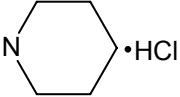
3.1.10 Herstellung der Phenol-*Mannich*-Basen

Um neben dem Amodiaquin-Analogon **20** weitere Verbindungen vom Typ **C** (Schema 21, S. 53) zu bekommen, sollte die Kupplung von Phenol-*Mannich*-Basen, also bereits aminomethylierter Aminophenole, mit **6** versucht werden.

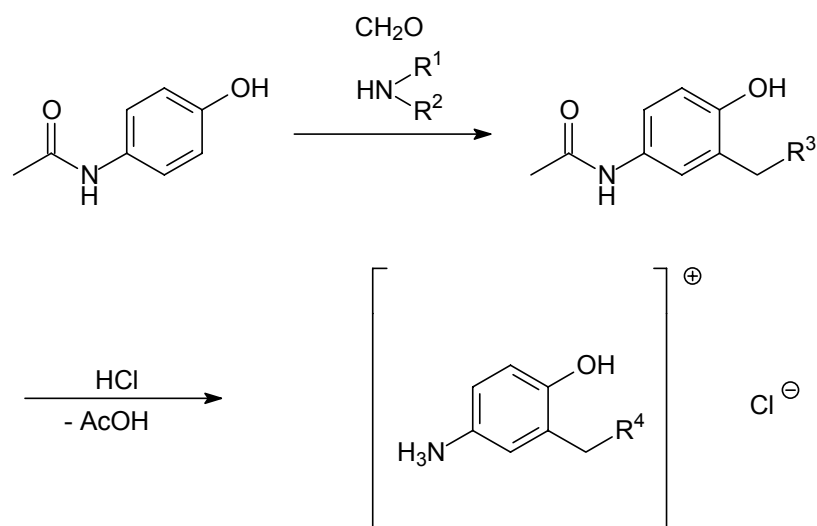
Die Herstellung der Phenol-*Mannich*-Basen sollte von 4-Hydroxyacetanilid (Paracetamol) ausgehen, welches nach der Methode von *Burckhalter* mit Formaldehyd und dem jeweiligen Amin ein- oder zweifach alkylaminomethyliert wird. Im zweiten Schritt erfolgt gleichzeitig die Spaltung des Amids und die Protonierung der basischen Aminfunktionen [7]. Die so entstandenen Hydrochloride der Phenol-*Mannich*-Basen besitzen eine zumeist pulverförmige Konsistenz und sind ausgrunddessen besser zu handhaben (Schemata 23 und 24). Von Interesse waren außer dem mit zwei Diethylaminomethylgruppen substituierten Aminophenol **A**, welches zu einer Variante des Cycloquins führen sollte, Verbindungen, die cyclische Amine in den Aminophenol-Seitenketten besitzen. Dafür sollten Pyrrolidin und Piperidin als Amin-Komponenten der *Mannich*-Reaktion verwendet werden, um über **B** zu einer Pyronaridin-analogen Struktur, über **C** zum Piperidin-Pendant (Schema 23) und über **D** und **E** zu Amodiaquin-ähnlichen Molekülen zu gelangen (Schema 24).


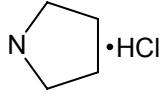
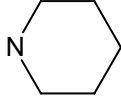
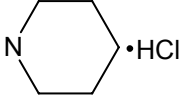


Schema 23

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
A	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ • HCl	N(C ₂ H ₅) ₂ • HCl
B	$\underbrace{\hspace{1.5cm}}$ (CH ₂) ₄					
C	$\underbrace{\hspace{1.5cm}}$ (CH ₂) ₅					

Schema 23 (Fortsetzung)



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
D	$\underbrace{\hspace{1.5cm}}$ (CH ₂) ₄			
E	$\underbrace{\hspace{1.5cm}}$ (CH ₂) ₅			

Schema 24

Zwar konnte zur Durchführung der Synthesen auf Vorlagen von *Burckhalter* [7] und Arbeiten aus dem Arbeitskreis *Görlitzer* [33] zurückgegriffen werden, doch bedurfte es einiger Variationen, um zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen.

Die Phenol-*Mannich*-Verbindungen 4-Amino-2,6-bis[(pyrrolidin-1-yl)methyl]phenol-trihydrochlorid (**B**) und 4-Amino-2-(piperidinomethyl)phenol-dihydrochlorid (**E**) (Abb. 28) waren nach Vorschriften aus dem Arbeitskreis *Görlitzer* [33] herstellbar, doch für 4-Amino-2,6-bis(diethylaminomethyl)phenol-trihydrochlorid (**A**), 4-Amino-2,6-bis(piperidinomethyl)phenol-trihydrochlorid (**C**) (Abb. 28) und 4-Amino-2-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]phenol-dihydrochlorid **D** (Schema 24) waren Abweichungen von diesem Schema notwendig. So mussten bei **A** und **C** das molekulare Verhältnis von eingesetztem Paracetamol zum jeweiligen Amin und Formaldehyd verändert und die Reaktionszeit erheblich verlängert werden, bis nach etlichen Versuchen zumindest in überwiegendem Maße eine Bisaminomethylierung stattgefunden hatte. Diese Veränderungen führten zu AAV 1 und 2. Trotz Variationen und zahlreicher Ansätze blieb jedoch der Erfolg bei der Herstellung von **D** aus.

Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit sind in Abbildung 28 die produzierten Verbindungen **A**, **B**, **C** und **E** noch einmal dargestellt.

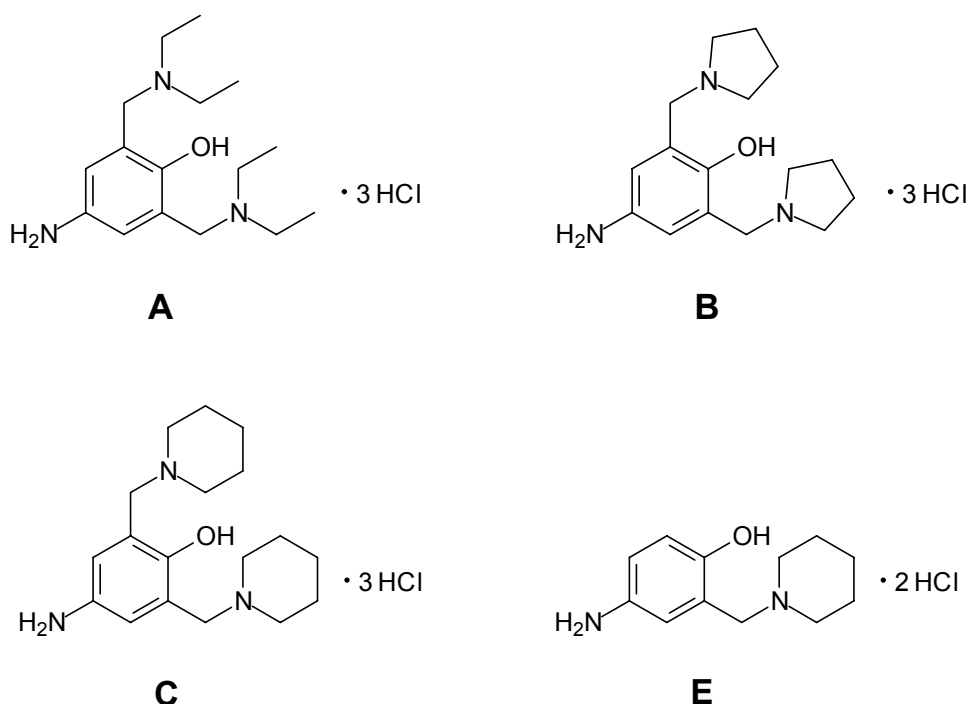


Abbildung 28

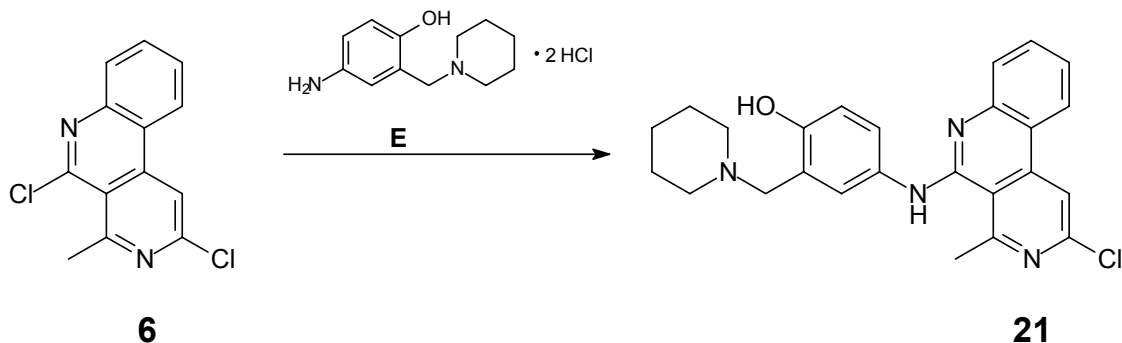
3.1.11 Kupplung der Phenol-*Mannich*-Verbindungen an das Dichlorbenzo[c][2,7]naphthyridin

Die ersten Kupplungsversuche wurden mit **B** (Abb. 28, S. 60) unternommen. In Anlehnung an eine Vorschrift aus dem Arbeitskreis *Görlitzer* [33] wurde das Lösungsmittel Ethylenglycolmonoethylether verwendet. Bei der Umsetzung entstand ein Niederschlag, der sich jedoch als Substanz **5** entpuppte und mittels DC, Masse und IR identifiziert wurde. Nicht nur die Tatsache, dass dadurch ungefähr 70 % des Eduktes **6** einer weiteren Reaktion entzogen worden waren, gab zu bedenken, sondern auch der erneute Nachweis der extrem labilen Chloriminstruktur an C-5 und die dadurch resultierende hohe Hydrolyse-Anfälligkeit der Verbindung. Die nächsten Versuche in Chloroform unter Zusatz von Triethylamin, um **B** in Lösung zu bekommen, führten zu keinem Ergebnis. Auf der Suche nach einem geeigneten Lösungsmittel, das nicht nur in der Lage sein musste, sowohl das unpolare Edukt **6** als auch das polare Hydrochlorid **B** zu lösen, sondern gleichzeitig eine Hydrolyse von **6** verhindern sollte, kamen etliche Solventien zum Einsatz: Neben wasserfreiem Methanol, Dimethylsulfoxid und Toluol wurde auch das als DMPU bekannte 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon getestet, doch keines der Lösungsmittel vermochte eine zufriedenstellende Umsetzung zu bewirken. Lediglich die gelben Flecken auf der DC-Platte ließen erahnen, dass das erhoffte Produkt in Spuren vorliegt. So wurde die Produktion des Pyronaridin-Analogons erst einmal offen gelassen.

3.1.11.1 Synthese eines weiteren Amodiaquin-Analogons durch Verknüpfung mit der Phenol-*Mannich*-Verbindung **E**

Der nächste Versuch galt der Verbrückung mit **E** (Abb. 28). Als Lösungsmittel wurde Toluol genommen; zusätzlich zu Methanol als Lösungsvermittler sollte Kaliumcarbonat als Hilfsbase fungieren und durch Deprotonierung der Ammoniumgruppe die Nucleophilie verstärken. Nach aufwendiger und langer Reaktionszeit und mehrfacher sc Reinigung konnte neben nicht umgesetztem

Edukt **6** und Nebenprodukt **8** eine Substanz isoliert werden, die wiederum einen gelben Fleck auf der DC-Platte ergab. Dies war der erste Hinweis auf das Vorliegen der Amodiaquin-ähnlichen Verbindung **21** (Schema 25).



Schema 25

Das EI-MS belegt die Vermutung mit dem Molpeak 432 $[M]^{+}$ und dem durch Abspaltung von Piperidin entstehenden Basispeak 347 $[M]^{+}$. Das Verbleiben eines Chloratoms im Molekül beweist zum wiederholten Male das Chlor-Isotopenmuster. Dass auch in diesem Fall das 5-Chloratom substituiert wurde, lässt sich an der chemischen Verschiebung der aromatischen Protonen des Benzonaphththyridingerüsts ablesen, die in bekannter Reihenfolge auftreten. Erstaunlich ist hierbei - trotz erwarteter Ähnlichkeit - die vollkommen exakte Übereinstimmung aller ^1H -NMR-Daten mit dem ersten hergestellten Amodiaquin-Analogon **20** (Abb. 29).

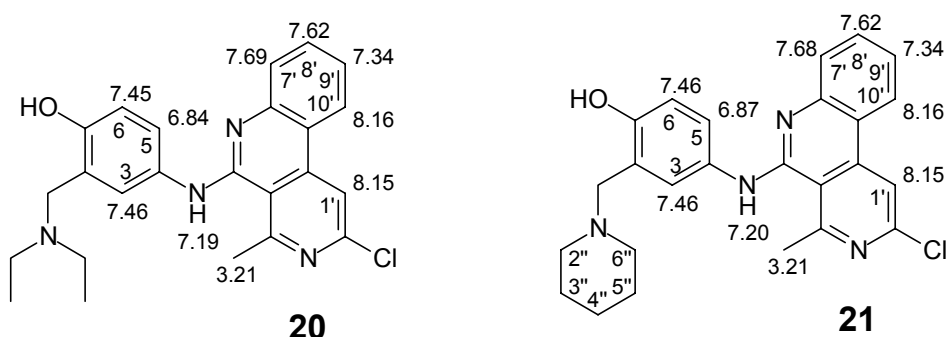


Abbildung 29: Ausgewählte ^1H -NMR-Daten von **20** und **21**

Erwartungsgemäß werden drei Signale für den Piperidinring registriert, und die Nähe zum Heteroatom ist ausschlaggebend für die chemische Verschiebung. So erscheint auch das 4''-H₂-Signal bei höchstem und entsprechend das gemeinsame Signal für 2''-H₂ und 6''-H₂ bei tiefstem Feld. Während sich jedoch diese beiden Resonanzen nur als breite Singulets zeigen, ergeben 3''-H₂ und 5''-H₂ zusammen ein scharf aufgelöstes Triplett. Mit Hilfe der HSQC- und HMBC-Technik konnte eine eindeutige Zuordnung zu den Kohlenstoffatomen erfolgen.

Ein Vergleich der ¹³C-NMR-Daten beider Verbindungen (Abb. 30) zeigt, dass auch alle Kohlenstoffatome nahezu identisch sind. Dies veranschaulicht eindrucksvoll, dass die Amin-Substituenten des Aminophenolrings keinerlei Beeinflussung der chemischen Verschiebung hervorrufen.

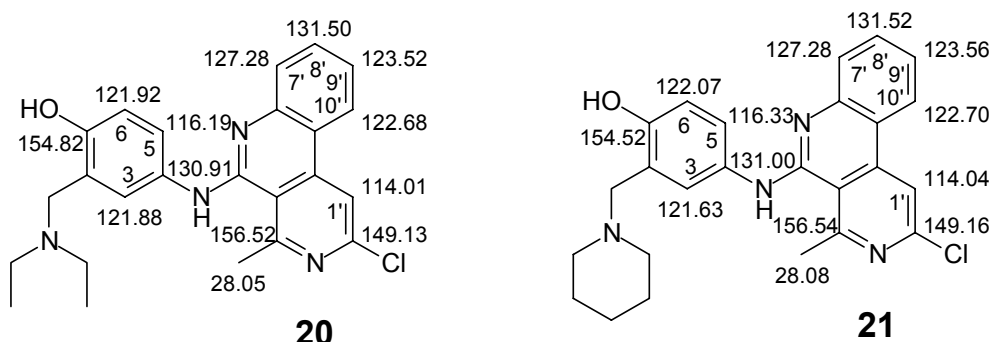


Abbildung 30: Ausgewählte ¹³C-NMR-Daten von **20** und **21**

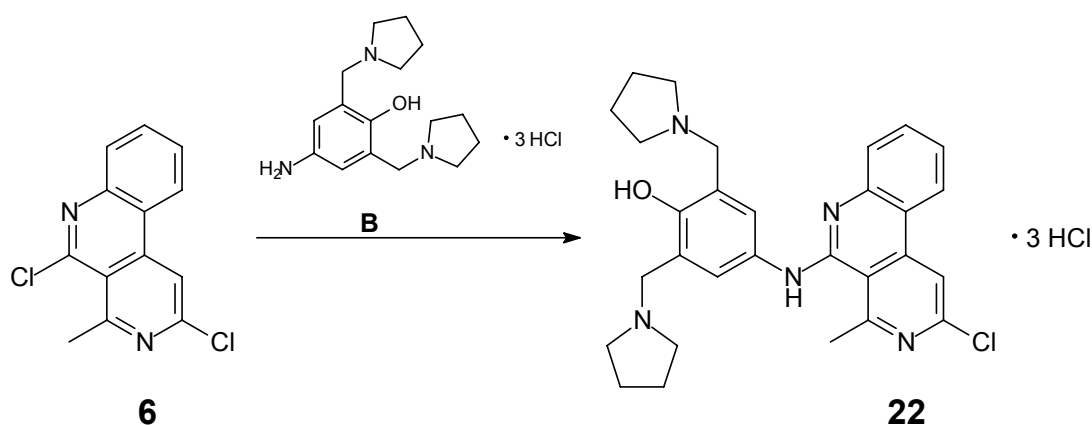
Ein UV-Maximum bei 360 nm erklärt das Auftreten der gelben Farbe, die die Substanz besitzt.

3.1.11.2 Synthese von Pyronaridin-Analoga durch Verknüpfung mit den Phenol-*Mannich*-Verbindungen **B** und **C**

Der zunächst erfolglos gebliebene Versuch, das Dichlorbenzonaphthyridin **6** mit dem *Mannich*-Basen-Hydrochlorid **B** (Abb. 28, S. 60) zu verknüpfen, wurde nun nochmals aufgegriffen.

Mit Dimethylformamid wurde zwar ein Lösungsmittel gefunden, das zum einen die Lösung beider Reaktanden bewirkte und zum anderen eine vollständige Umsetzung des Eduktes **6** innerhalb weniger Stunden ermöglichte. Dennoch entstand als Nebenprodukt das Lactam **5**, wodurch regelmäßig etwa 30 % des eingesetzten Eduktes **6** der eigentlich beabsichtigten Reaktion entzogen wurden. Somit gelang es nicht, ein Lösungsmittel zu finden, welches die Rückreaktion zum Lactam **5** komplett unterdrückt.

Immerhin konnte bei sorgfältiger Aufarbeitung eine gelbe Substanz ausgefällt werden, die das gewünschte Verknüpfungsprodukt in Form des Hydrochlorids **22** sein musste (Schema 26).



Schema 26

Struktur **22** wird durch das EI-MS indiziert, denn dieses zeigt den Molpeak 501 $[\text{M}]^{+}$ der freien Base. Der Basispeak mit der Masse m/z 70 wird von einem Pyrrolidin-Fragment erzeugt. Bedingt durch ein anderes Lösungsmittel und das Vorliegen als Hydrochlorid, ergibt sich im ^1H -NMR-Spektrum eine Veränderung der chemischen Verschiebung, wenngleich die Reihenfolge der aromatischen Protonen gleich bleibt (Abb. 31, S. 67). Bis auf das 8'-H werden alle Protonen im Vergleich zu **21** tieffeldverschoben. Für 7'-H und die beiden Protonen des Aminophenol-Substituenten, 3-H und 5-H, zeigt sich ein gemeinsames breites Singulett ($\delta = 7.93$ ppm). Die Protonen der beiden CH_2 -Brücken treten als zwei Singulettts bei $\delta = 4.49$ ppm und $\delta = 4.50$ ppm in Resonanz; infolge einer

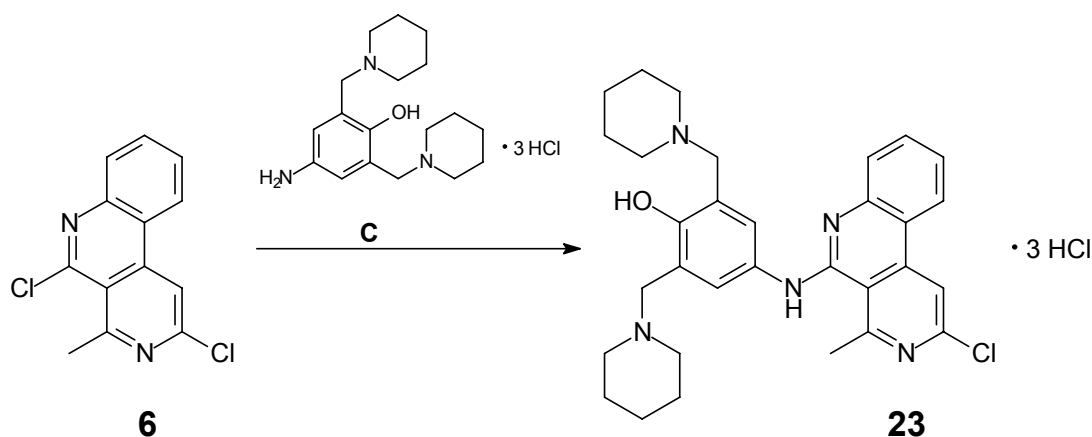
Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxylgruppe und einem der beiden protonierten Pyrrolidin-Stickstoffatome kommt es zur magnetischen Inäquivalenz der CH₂-Gruppen. Im tiefen Feld bei über $\delta = 10$ ppm erscheinen zwei breite Singulets, deren Intensität für insgesamt drei Protonen steht. Das Signal bei $\delta = 10.82$ ppm wird den Protonen an den beiden protonierten Pyrrolidin-Stickstoffatomen zugeordnet, die sich durch den Quadrupol-Effekt des Stickstoffs anstatt als Triplett nur als breites Singulett präsentieren. Das Signal bei $\delta = 10.04$ ppm entspricht vermutlich dem Hydroxylgruppen-Proton.

Eine interessante Tatsache ist das Erscheinen von vier Signalen für die Pyrrolidin-Protonen: zwei Multipletts um $\delta = 2$ ppm für die jeweils zwei vom Heteroatom entfernten Protonen (3''-H₂, 4''-H₂, 3'''-H₂ und 4'''-H₂) und tieffeldverschoben zwei Multipletts für die dem Stickstoff benachbarten Protonen (2''-H₂, 5''-H₂, 2'''-H₂ und 5'''-H₂). Dies macht eine chemische Inäquivalenz der beiden Pyrrolidinringe offensichtlich, die möglicherweise durch eine eingeschränkte Drehbarkeit hervorgerufen wird. Die Inäquivalenz der Pyrrolidin-Protonen spiegelt sich nicht bei den entsprechenden Kohlenstoffatomen im ¹³C-NMR-Spektrum wider. Hier ergeben die Pyrrolidin-Kohlenstoffatome erwartungsgemäß zwei Signale: C-3'', C-4'', C-3''' und C-4''' besitzen dieselbe chemische Verschiebung ($\delta = 22.54$ ppm), ebenso C-2'', C-5'', C-2''' und C-5''' ($\delta = 52.92$ ppm). Neben einer Änderung der Abfolge der Kohlenstoffatome des Benzonaphthyridinrings, die nun in Richtung Tieffeld C-7' – C-10' – C-9' – C-8' ist, ist im ¹³C-NMR-Spektrum außerdem die extreme Tieffeldverschiebung von C-4 um über $\Delta\delta = 20$ gegenüber **21** auffällig (Abb. 32, S. 67). Die Zuordnung gelang mit den zweidimensionalen NMR-Verfahren HSCQ und HMBC.

Damit war eine Synthese des Pyronaridin-ähnlichen Vertreters **22** gelungen, die einfach durchzuführen war, umständliche und ausbeutenminimierende Aufarbeitungsschritte ersparte und zu einem Produkt mit fester Konsistenz und verhältnismäßig guter Ausbeute (etwa 50 %) führte.

Damit war die Hoffnung geweckt, bei Verwendung der Phenol-*Mannich*-Verbindung **C** (Abb. 28, S. 60) in einer Verknüpfungsreaktion mit dem Dichlorbenzonaphthyridin **6** ähnlich erfolgreich zu sein. Die Vorgehensweise

orientierte sich somit auch am vorher beschriebenen Versuch, und die Reaktion wurde ohne jegliche Abänderung durchgeführt. Wie befürchtet, entfielen jedoch auch hier etwa 30 % der eingesetzten Eduktmolmasse auf das Nebenprodukt **5**. Dennoch gelang es, einen Stoff auszufällen, dessen gelbe Farbe schon während der Inprozesskontrollen mittels DC Verbindung **23** vermuten ließ (Schema 27).



Schema 27

Die erste Übereinstimmung mit der Hypothese lieferte das EI-MS. Es zeigt – analog zu **22** – neben dem Molpeak 529 $[M]^{+}$ der freien Base den Basispeak des Piperidin-Fragmentes mit der Masse m/z 84. Weitere Ähnlichkeiten zu **22** offenbart das ^1H -NMR-Spektrum. Auch bei **23** erscheinen nur drei der fünf Protonen an Heteroatomen, ebenfalls als zwei breite Singuletts mit den Intensitäten 2H und 1H. Somit werden auch in diesem Fall hinter dem Signal bei $\delta = 10.52$ ppm die beiden Ammonium-Protonen an den Piperidin-Stickstoffatomen vermutet und bei $\delta = 9.99$ ppm das OH-Signal. Die aromatischen Protonen zeigen sich – verglichen mit **22** – bei gleicher chemischer Verschiebung; das bei **22** gemeinsame Signal für 7'-H, 3-H und 5-H erscheint hier aufgelöst als Dublett für das 7'-H und als Singulett für das 3-H und das 5-H. Die Protonen des Piperidinrings erzeugen fünf Signale. Die ersten zwei Multipletts mit einer Intensität von je 2H repräsentieren die vom Stickstoffatom am weitesten entfernten Protonen, 4''-H₂ und 4'''-H₂. Ebenfalls unterhalb $\delta = 2$ ppm

liegt ein Multiplett, das für acht Protonen steht. Hierbei handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um 3''- H₂, 5''- H₂, 3'''- H₂ und 5'''- H₂. Die dem Heteroatom benachbarten Protonen (2''- H₂, 6''- H₂, 2'''- H₂ und 6'''- H₂) umrahmen als Multipletts bei $\delta = 3.11$ ppm und $\delta = 3.42$ bis 3.53 ppm das Signal der Methylgruppe. Jeweils vier Protonen ergeben eines der beiden Multipletts und sind vermutlich dem gleichen Piperidinring zuzuordnen (Abb. 31).

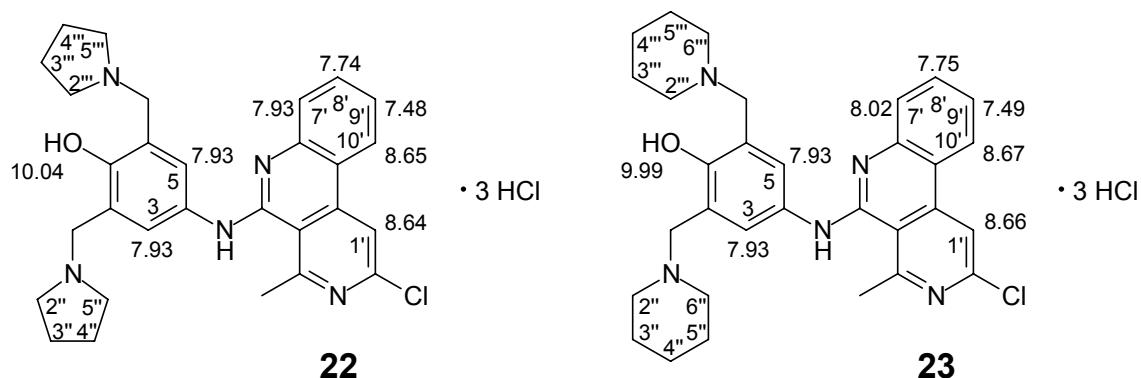


Abbildung 31: Vergleich ausgewählter ¹H-NMR-Daten von **22** und **23**

Wie bei **22** findet sich die Verschiedenheit der beiden Piperidinringe, die das ¹H-NMR bescheinigt, im ¹³C-NMR-Spektrum nicht wieder. Hier werden die erwarteten drei Signale für C-4'' und C-4''' ($\delta = 21.24$ ppm), C-3'', C-5'', C-3''' und C-5''' ($\delta = 22.45$ ppm) und C-2'', C-6'', C-2''' und C-6''' ($\delta = 51.63$ ppm) registriert. Ein Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren von **22** und **23** (Abb. 32) zeigt, dass zum einen die Reihung der Kohlenstoffatome die gleiche ist und es zum anderen nur geringste Abweichungen in der chemischen Verschiebung gibt.

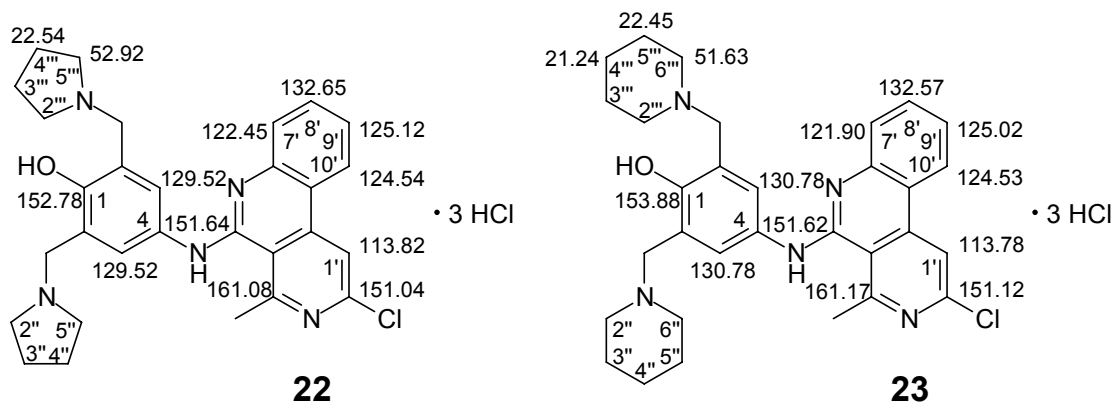
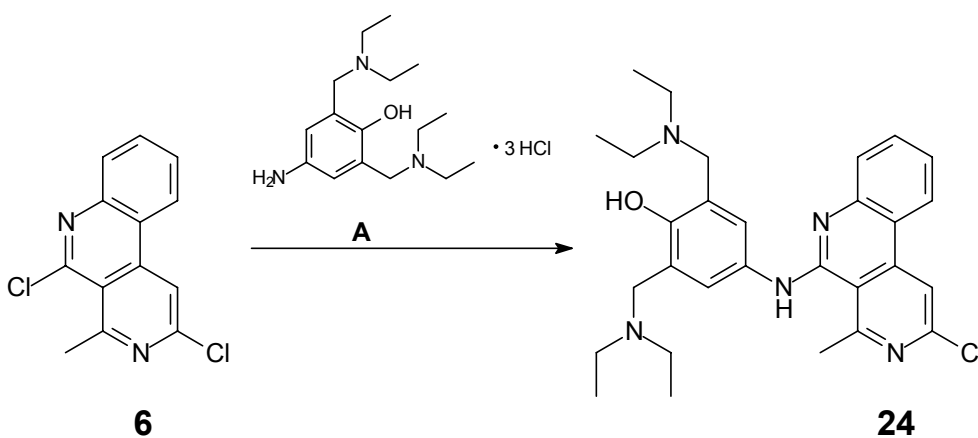


Abbildung 32: Vergleich ausgewählter ¹³C-NMR-Daten von **22** und **23**

3.1.11.3 Synthese eines Cycloquin-Analogons durch Verknüpfung mit der Phenol-Mannich-Verbindung **A**

Nachdem die Umsetzung des Dichlorbenzonaphthyridins **6** mit der Phenol-Mannich-Verbindung **C** nach dem gleichen Schema geglückt war wie vorher bereits die Reaktion von **6** mit **B** (3.1.11.2.), bestand berechnete Hoffnung, die Bedingungen ebenso auf die Verknüpfung von **6** mit **A** zu übertragen, um das Cycloquin-Analogon **24** (Abb. 28, S. 60) zu erhalten (Schema 28).



Schema 28

Die Reaktion wurde somit auch analog der beiden zuvor beschriebenen Umsetzungen durchgeführt. Die Reaktionszeit war mit 4 Stunden jedoch schon länger, und zudem wurde mit einer 50%igen Ausbeute an Nebenprodukt **5** immerhin die Hälfte der eingesetzten Eduktmenge der Hauptreaktion entzogen. Desweiteren gelang es trotz etlicher Versuche nicht, das gewünschte Produkt in Form des Hydrochlorids auszufällen. Wie bei **20** musste letztendlich eine saure Trennung angewendet werden, um **24** frei von anderen Nebenprodukten zu isolieren. Dementsprechend wurde auch nur eine geringe Ausbeute von 15 % erreicht.

Die korrekte Masse wird im EI-MS durch den Molpeak 505 $[M]^{+}$ wiedergegeben; der Basispeak mit der Masse m/z 58 entstammt einem Ethylaminomethyl-Fragment. Das ^1H -NMR-Spektrum gleicht der einfach diethylamino-

methylierten Substanz **20** (Abb. 33). Bei Vorliegen des entsprechenden Hydrochlorids ergäbe ein Vergleich mit **22** und **23** sicherlich ebenfalls eine hohe Übereinstimmung. Auch das ^{13}C -NMR weist starke Ähnlichkeiten mit **20** auf, so dass hier nicht näher darauf eingegangen werden soll. Da Substanz **24** wie alle bereits beschriebenen Verbindungen, die sich durch Verknüpfung des Dichlorbenzonaphthyridins **6** mit einer Phenol-*Mannich*-Verbindung ergaben (**20** bis **23**), eine gelbe Farbe besitzt, wird im UV-Spektrum auch ein Maximum bei 361 nm registriert.

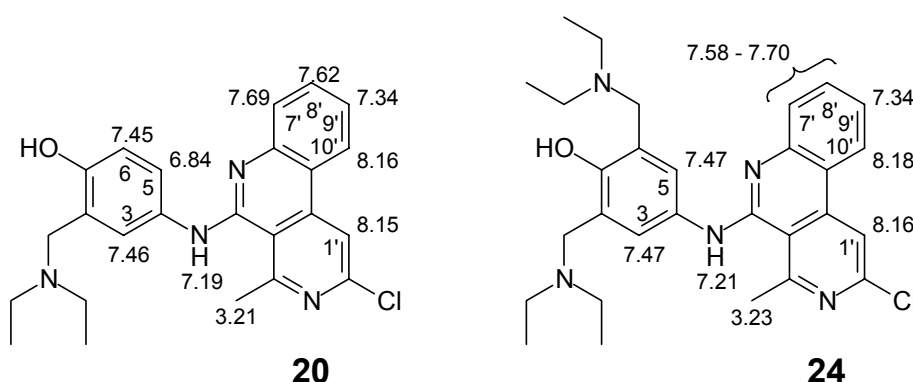


Abbildung 33: Vergleich ausgewählter ^1H -NMR-Daten von **20** und **24**

3.1.12 Pharmakologische Prüfung ausgewählter Benzo[*c*][2,7]-naphthyridinylamine

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Benzo[*c*][2,7]naphthyridinylamine **9** bis **15** wurden im Biochemischen Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen von Dr. H. Jomaa und Dr. J. Wiesner einem *in-vitro*-Screening unterzogen. Dabei wurde ihre wachstumshemmende Wirkung auf *Plasmodium-falciparum*-Stämme getestet und die IC_{50} -Werte gegen den Chloroquin-sensitiven 3D7-Stamm und den Chloroquin-resistenten Dd2-Stamm ermittelt. Als Referenzsubstanz diente Chloroquin.

Die in Tabelle 1 dargestellten Testergebnisse zeigen deutlich, dass die Wachstumshemmung der Plasmodien durch die Substanzen **9**, **11**, **12**, **13** und

14 extrem gering ausfällt, ist doch der IC₅₀-Wert aller genannten Verbindungen gegen den Dd2-Stamm von über 10 µM das etwa Siebzigfache des Chloroquin-Wertes. Gegen den sensitiven 3D7-Stamm zeigen oben erwähnte Produkte mit Ausnahme von **11** eine noch geringere Aktivität; dennoch ist auch der IC₅₀-Wert von **11** vierzigmal so hoch wie der Chloroquin-Wert.

Eine deutlich höhere Antimalaria-Aktivität als die bisher genannten Verbindungen besitzt Substanz **15**, wobei jedoch sowohl der IC₅₀-Wert gegen Dd2 als auch der IC₅₀-Wert gegen 3D7 um ein Vielfaches über dem Chloroquin-Vergleich liegen.

Als wirksamstes der bereits getesteten Moleküle präsentiert sich Verbindung **10**, deren IC₅₀-Wert gegen den multiresistenten Dd2-Stamm nur um 0.07 µM über dem Chloroquin-Wert liegt.

Substanz	Dd2	3D7
9	> 10	5.5
10	0.21	0.85
11	> 10	1.9
12	> 10	> 10
13	> 10	> 10
14	> 10	> 10
15	0.9	1.3
Chloroquin	0.14	0.055

Tabelle 1: IC₅₀-Werte für die Hemmung des Wachstums der *P. falciparum*-Stämme Dd2 und 3D7 (in µM)

Die zu Amodiaquin, Cycloquin und Pyronaridin analogen Verbindungen **20** bis **24** wurden ebenfalls zur Testung eingesandt. Während des Zeitraums, in dem die vorliegende Arbeit verfasst wurde, lagen jedoch noch keine Ergebnisse vor.

3.2 Teil B: Anellierte Heterocyclen aus 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester

Neben dem photochemischen Verhalten des 1,4-DHP, welches aus **1** dargestellt werden sollte, war die Synthese linear anellierter Pyridine von Interesse. Teil B der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit diesen Aspekten.

3.2.1 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester

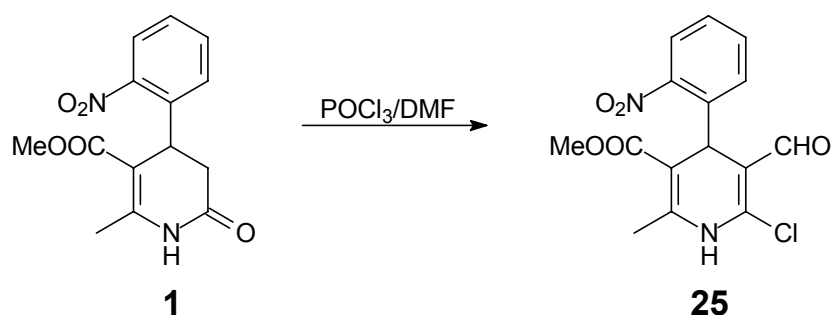
Ausgehend von **1** sollte die Umwandlung dessen in ein unsymmetrisch substituiertes 1,4-DHP **25** (Schema 30) versucht werden. Grundlage hierfür bildete die Arbeit von *Verdecia et al.* *Verdecia* und Mitarbeiter hatten nach der Methode von *Světlík* mit verschiedenen Arylresten versehene 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyridone hergestellt und diese einer Reaktion mit dem *Vilsmeier-Haack*-Reagenz (Phosphorylchlorid / Dimethylformamid) unterzogen. Sie erhielten auf diese Art 1,4-DHP, die anstelle des Lactam-Sauerstoffs ein Chlor-Atom und in Position 5 eine Formylfunktion besaßen [34] (Schema 29). Die DHP dienten weiterhin als Edukte zur Synthese anellierter Heterocyclen [34] [35] [36].



Schema 29

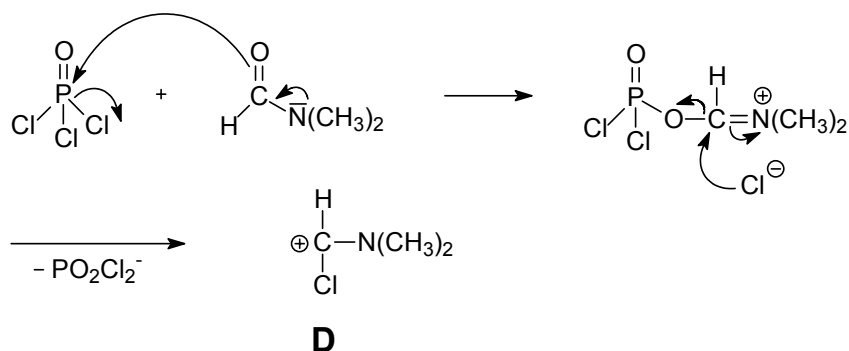
Um den 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester (**25**) zu erhalten, wurde die Vorschrift jedoch geändert:

Der Mischung aus Phosphorylchlorid und Dimethylformamid wurde unverzüglich und zügig **1**, in Dimethylformamid gelöst, zugetropft. Die spätere Extraktion entfiel; es wurde so lange mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung versetzt, bis ein Niederschlag ausfiel, der abgetrennt, gewaschen und umkristallisiert wurde. Ohne die Verluste, die durch Extraktion verursacht werden, konnte so eine Ausbeute von über 80 % erreicht werden.

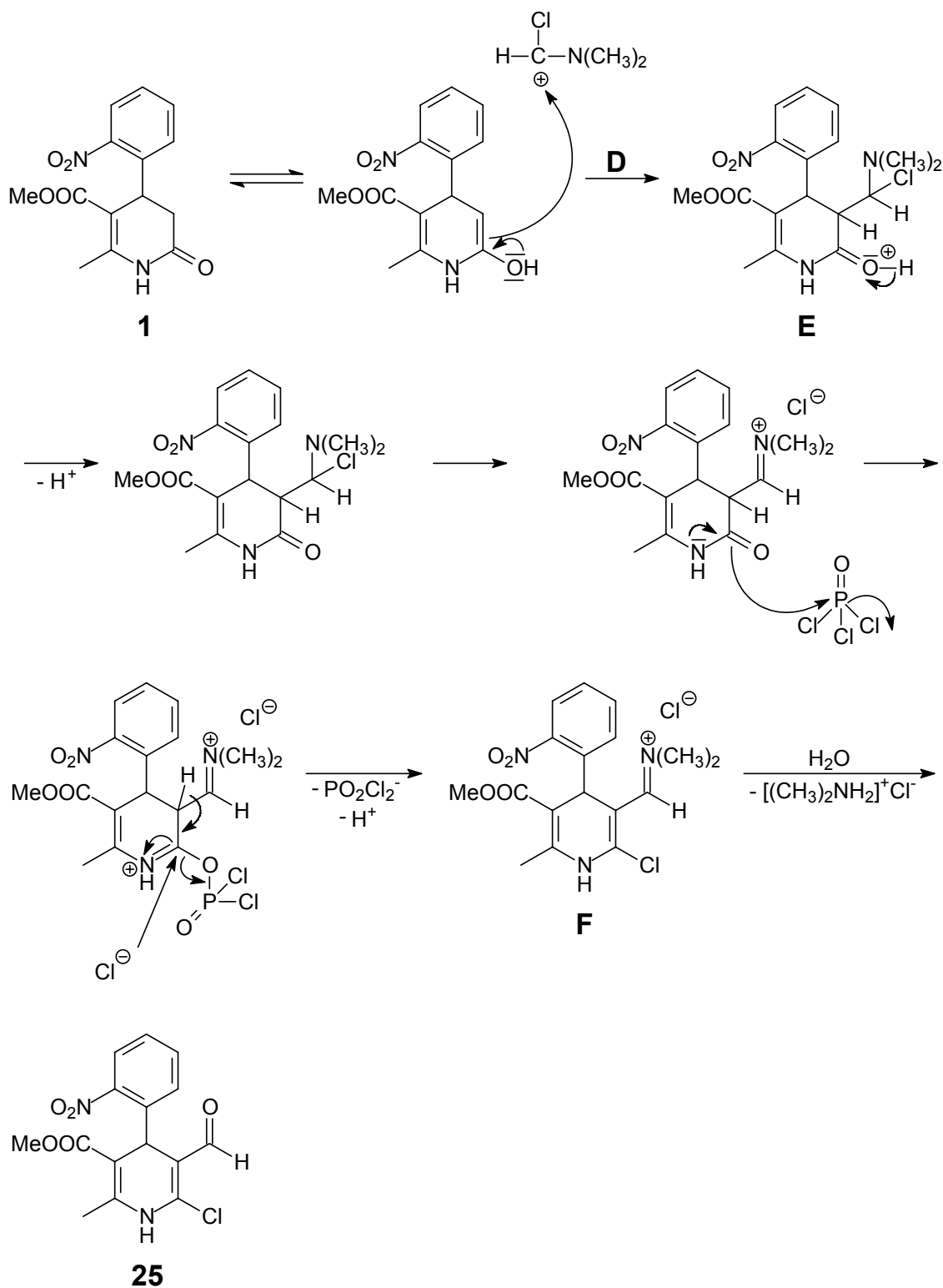


Schema 30

Folgender Mechanismus ist für die *Vilsmeier-Haack*-Reaktion zu formulieren: Der erste Schritt ist die Generierung des elektrophilen Reagenzes **D** aus Phosphorylchlorid und Dimethylformamid. Dieses reagiert mit der Enol-Form des Dihydro-2-pyridons **1** und führt zum Intermediat **E**. Die Lactam-Carbonylfunktion von **E** greift ein Molekül Phosphorylchlorid an und setzt sich zum intermediären Chlor-Derivat **F** um. Die abschließende Hydrolyse durch Behandlung mit Natriumcarbonat-Lösung ergibt **25** (Schema 31).



Schema 31



Schema 31 (Fortsetzung)

Bei 1639 cm^{-1} ist im IR-Spektrum die Carbonylvalenzschwingung für α,β -ungesättigte Aldehyde zu sehen. Das Aldehyd-Proton ($\delta = 9.61\text{ ppm}$) erscheint im ^1H -NMR ebenso als Singulett wie das 4-H ($\delta = 5.66\text{ ppm}$). Die veränderte magnetische Umgebung spiegelt sich in der Verschiebung und der Reihenfolge der aromatischen Protonen wider: Im Unterschied zu **1** kommt das Dublett des 6'-H im tieferen Feld als das Triplett des 4'-H. Zum endgültigen Beweis des Vorliegens von **25**, aber vor allem zum Vergleich mit anderen 4-Phenyl-1,4-DHP wurden Einkristalle gezüchtet, von denen eine Röntgenkristallstrukturanalyse angefertigt werden konnte (Abb. 34).

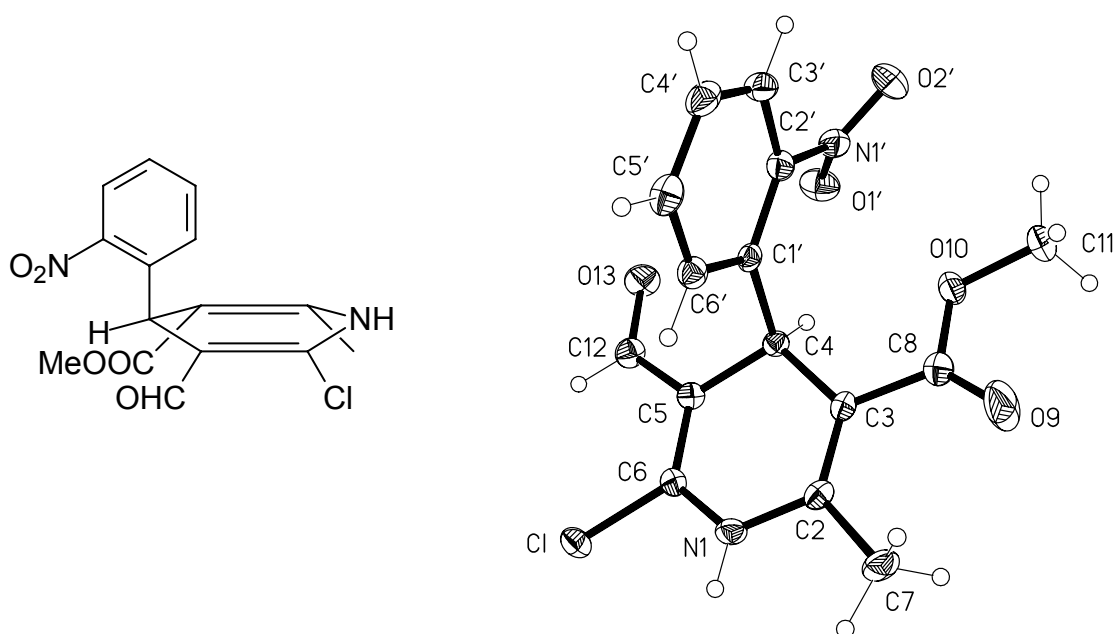


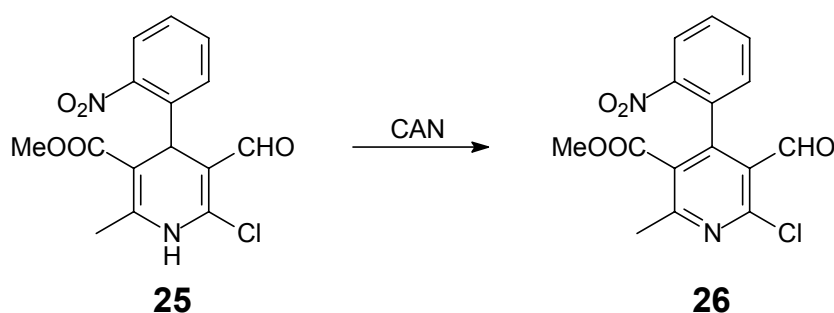
Abbildung 34: Röntgenkristallstrukturanalyse von **25**

Die Röntgenkristallstrukturanalyse von **25** zeigt, dass der 1,4-DHP-Ring nahezu planar ist (mittlere Abweichung 0.03 \AA). Der 2-Nitrophenyl-Substituent steht orthogonal zum DHP-Ring mit einem Interplanarwinkel von 88° . Die Nitrogruppe zeigt in Richtung von 4-H. Der Carbonsäureester besitzt s-cis-Konformation, während die Formyl-Gruppe s-trans angeordnet ist. Eine klassische Wasserstoffbrücke von der NH-Gruppe zum Formyl-Sauerstoff O13 bildet Molekül-

ketten parallel zu [101] (Diagonale zwischen den x- und z-Achsen mit Richtung Vektorsumme $x+z$).

3.2.2 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester

Das durch *Vilsmeier*-Formylierung aus **1** erhaltene 1,4-DHP **25** sollte mittels Ammoniumcer(IV)-nitrat zum Nicotinsäureester **26** dehydriert werden. Diese Methode wurde bereits beschrieben. Auch hier funktionierte die Oxidation ohne Schwierigkeiten (Schema 32). Einzig die Reaktionszeit war länger: Eine optimale Umsetzung wurde nach 40 Minuten erreicht. Die Ausbeuten waren mit 65 % geringfügig besser als die der ebenfalls nach dieser Methode erfolgten Umsetzung von **1** nach **2**.



Schema 32

Im IR-Spektrum verschieben sich die Carbonyl-Valenzschwingungen von Ester und Aldehyd zu höheren Wellenzahlen; außerdem verschwindet die NH-Schwingung. Die veränderte Struktur führt auch im $^1\text{H-NMR}$ zu Veränderungen: Eine Tieffeldverschiebung der Methyl- und der Formylgruppe um $\delta = 0.3$ bzw. 0.7 ppm ist zu beobachten. Dieser Effekt erstreckt sich jedoch nicht mehr auf die Methoxygruppe des Esters. Interessant sind die Auswirkungen auf die Protonen des Nitrophenyl-Restes: Während sich 3'-H um $\Delta\delta = 0.5$ und 4'-H um $\Delta\delta = 0.2$ ins tiefe Feld verschieben, bleibt das Signal für das 5'-H unverändert, das 6'-H hingegen wird sogar hochfeldverschoben ($\Delta\delta = 0.2$) (Abb.35).

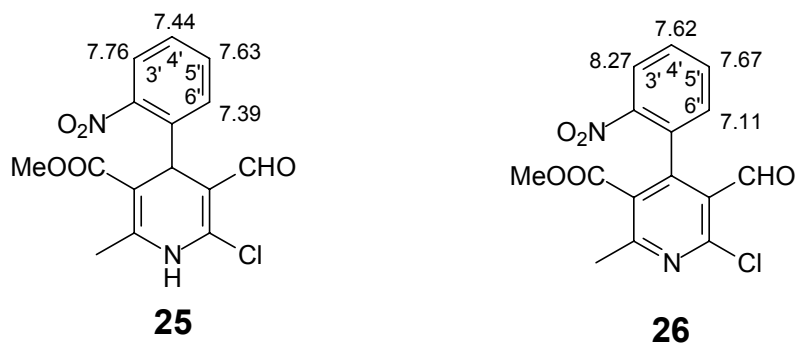
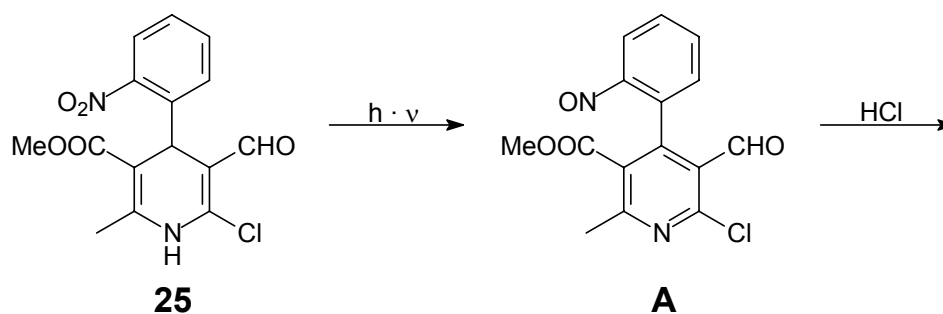


Abbildung 35: Ausgewählte ^1H -NMR-Daten von **25** und **26**

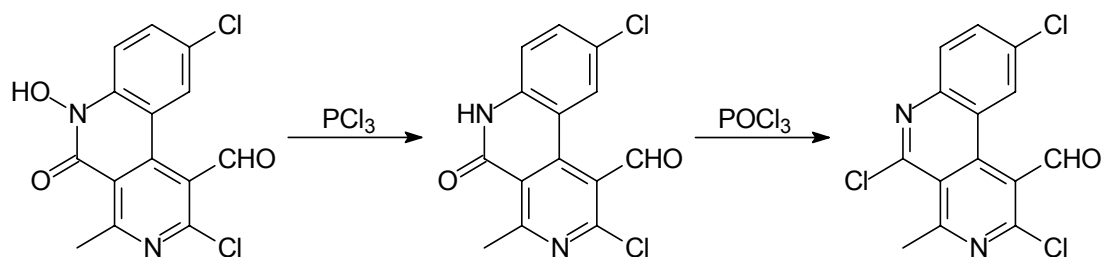
3.2.3 Photoreaktion des 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylesters

Die Gruppe der 4-(2-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine zeigt ein bekanntes Phänomen: die Photolabilität [37]. Sie äußert sich darin, dass bei direkter UV-Licht-Exposition oder schon bei Tageslicht eine intramolekulare Redoxreaktion abläuft: Die Nitrogruppe der 1,4-DHP wird zur Nitrosogruppe reduziert, während der Dihydropyridinring einer Oxidation zum Pyridin unterliegt. Der Arbeitskreis *Görlitzer* entwickelte eine Methode, die im Anschluss daran unter Zusatz von konzentrierter Salzsäure eine Cyclisierung herbeiführt [38] [39].

Übertragen auf Struktur **25** sollte so die Nitrosoverbindung **A** entstehen, die in einem weiteren Schritt zur Hydroxamsäure cyclisiert werden sollte. Bei Erfolg waren die Folgereaktionen zum Lactam und Chlorimin (s. 3.1.5 und 3.1.6) geplant (Schema 33).



Schema 33



Schema 33 (Fortsetzung)

Dementsprechend wurde **25** in methanolischer Lösung mit UV-A-Licht (315-400 nm) mehrere Tage lang bestrahlt, doch zeigte sich keine für Nitrosoverbindungen typische Grünfärbung der Lösung. Auf den DC-Platten war meist ein breites Band zu sehen, welches auf eine Vielfalt an Substanzen, teils fluoreszierend, hindeutete. Nach zweistündiger Bestrahlung zeichnete sich ein Farbwechsel der Lösung von gelb nach rosa- bis bronzefarben ab. Jetzt glückte die Isolation von Kristallen. Aber schon das ^1H -NMR-Spektrum machte deutlich, dass nicht Substanz **A** (Schema 33) isoliert worden war. Zwar verblieb nur ein Signal im tiefen Feld um $\delta = 10$ ppm, doch war dies nicht das Aldehyd-Proton, sondern das NH-Proton. Dies bewies ein Austausch gegen Deuterium. Weitere Abweichungen vom gewünschten Produkt waren ein zusätzliches olefinisches Proton, der Verbleib des 4-H und drei statt zwei Methylgruppen zwischen $\delta = 2$ und 4 ppm. Das CI-MS registrierte den Mol- und gleichzeitigen Basispeak mit der Masse m/z 350. Zudem fehlten im MS die Isotopenpeaks für organisch gebundenes Chlor.

Für das Endprodukt, das alle Ergebnisse vereint, fand sich als schlüssige Lösung Struktur **27** (Abb. 36).

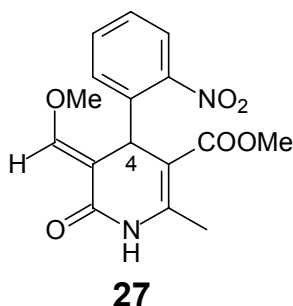


Abbildung 36

Diese Verbindung beinhaltet eine NH-Struktur, das zusätzliche Signal im aromatischen Bereich ist das Methylen-Proton, das 4-H ist nach wie vor vorhanden, und mit der Methoxygruppe erscheint ein weiteres CH₃-Signal. **27** besitzt die Masse m/z 332; der gefundene Molpeak m/z 350 wird durch Anlagerung eines Ammonium-Ions (m/z 18) im CI-Verfahren erzeugt. Zudem spricht die Elementanalyse für das Vorliegen von Methyl-5-methoxymethylen-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat (**27**). Bei Betrachtung der Verbindung fällt jedoch auf, dass neben dem Chiralitätszentrum an C-4 die C=C-Doppelbindung unterschiedlich konfiguriert sein kann. Die abgebildete Formel (Abb. 36) ist das (*E*)-Isomer; sind Wasserstoffatom und Methoxygruppe vertauscht, handelte es sich um das (*Z*)-Isomer. Da sich die Stereochemie der 5-Methoxymethylen-Gruppe nicht durch NOE-Differenzspektren klären ließ, blieb die Züchtung von Einkristallen das Mittel der letzten Wahl. Das Vorhaben gelang, die Einkristalle wurden vermessen, und die Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigte die (*E*)-Konfiguration (Abb. 37).

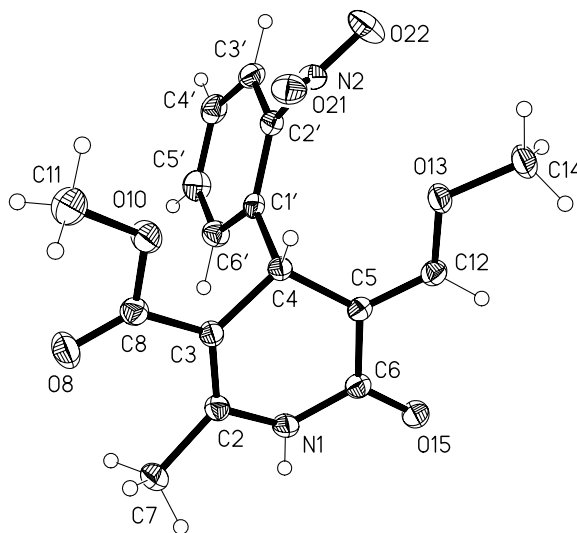
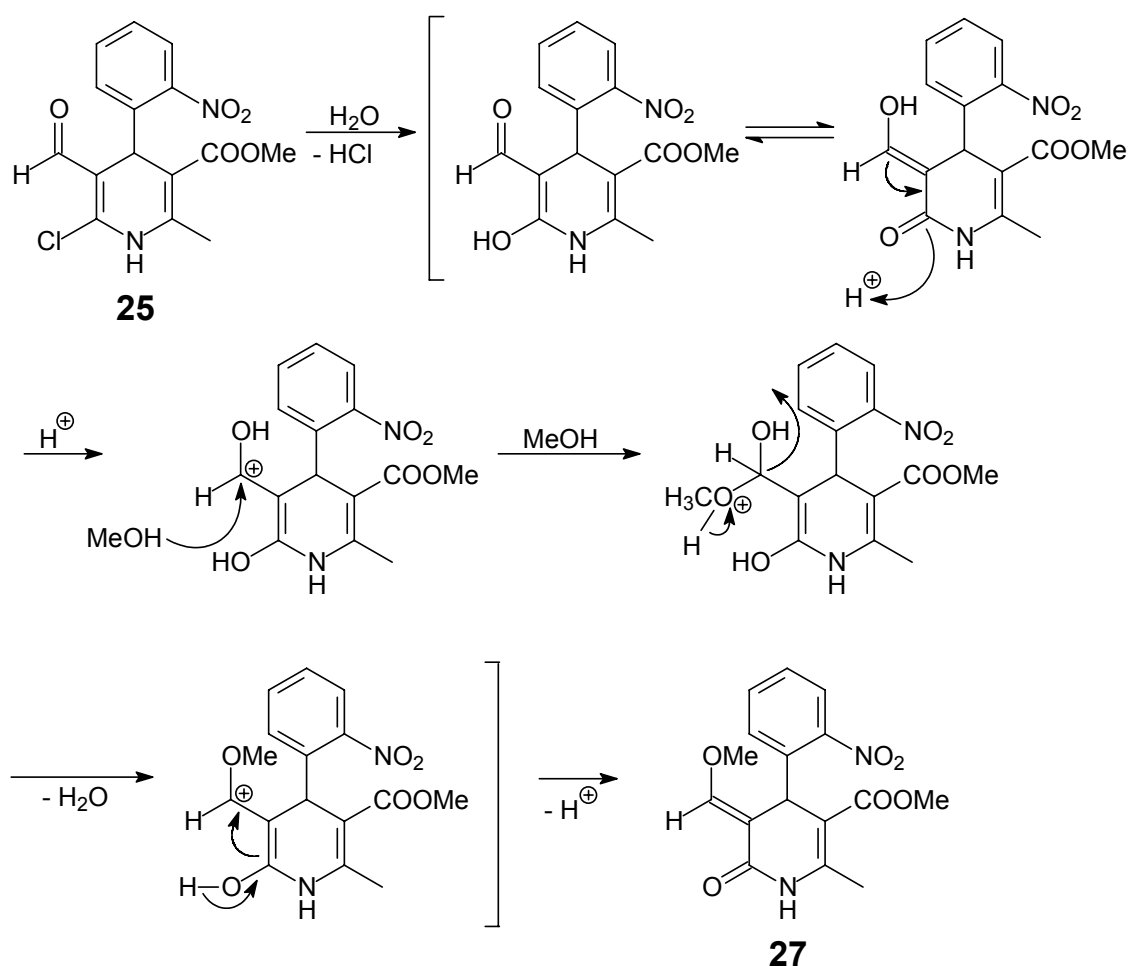


Abbildung 37: Röntgenkristallstruktur von **27**

Der 1,4,5,6-Tetrahydropyridin-Ring liegt in einer Halbsessel-Konformation mit N1, C2, C3 und C4 in einer Ebene vor. Der Methylester nimmt die *s-cis*-

Konformation ein. Der 2-Nitrophenyl-Substituent steht pseudoaxial und ist zur oben genannten Ebene orthogonal angeordnet mit einem Interplanarwinkel von 84° . Die Nitrogruppe ist zum 4-H ausgerichtet. Wasserstoffbrücken von der NH-Gruppe zum Carbonyl-Sauerstoff O15 bilden inversionssymmetrische Dimere.

Ein photochemischer Prozess ist jedoch bei der Bildung des Enolethers **27** auszuschließen, da die Substanz auch beim Erhitzen des 6-Chlor-DHP-aldehyds **25** in Methanol unter Zusatz von konzentrierter Salzsäure erhalten wurde. Dadurch ist als Reaktionsfolge die Hydrolyse zum Lactam und anschließende Enolether-Bildung wahrscheinlich (Schema 34).



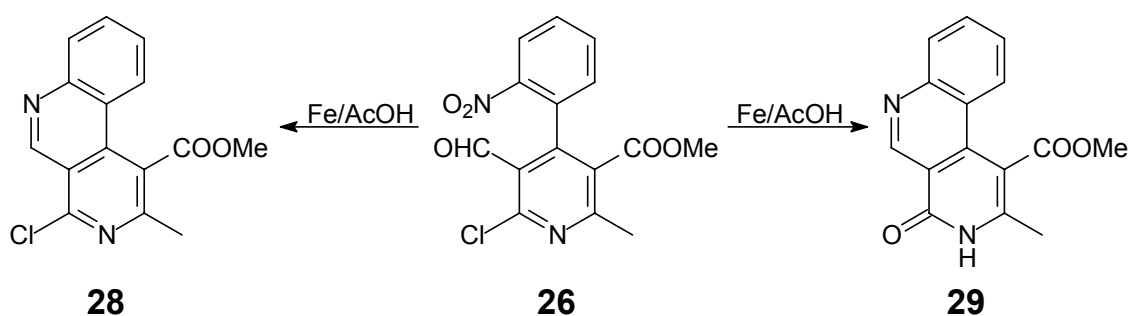
Schema 34

3.2.4 Synthese weiterer Benzo[c][2,7]naphthyridine aus 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester

Der Nicotinsäureester **26** sollte nachfolgend Ausgangsstoff sein für weitere reduktive Ringschlüsse, die nach dem Vorbild von **3** (Teil A, 3.1.4 und 3.1.5) mithilfe der Reaktionsmedien Eisen / Essigsäure und Zink / Acetatpuffer pH 4.6 herbeigeführt werden sollten.

Anders als bei **3** liegen bei **26** mit der Formylgruppe und der Esterfunktion zwei mögliche Reaktionspartner nach der Reduktion der Nitrogruppe zum Amin bzw. Hydroxylamin vor. Die erwünschte Cyclisierung war somit auch eine Testung der Reaktivität beider Carbonyl-Substituenten.

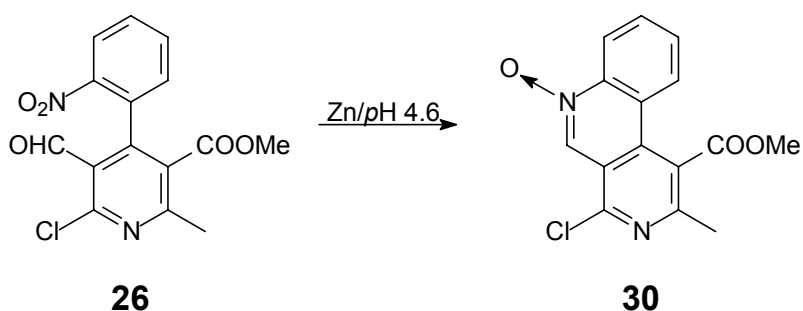
Die Reduktion der Nitrogruppe von **26** mit Eisen in Essigsäure führte nach der Aufarbeitung zu einem Gemisch zweier Stoffe, das durch Flash-Chromatographie getrennt wurde. In beiden Fällen reagierte das intermediär gebildete Amin mit der Aldehyd-Funktion unter Cyclisierung zu den Benzo[c][2,7]-naphthyridin-1-carbonsäuremethylestern **28** und **29**, da die ^1H -NMR-Spektren den Erhalt der Esterfunktion beweisen (Schema 35).



Schema 35

Substanz **28** zeigt im Gegensatz zur Verbindung **29** im EI-MS einen Molpeak mit dem Isotopenverteilungsmuster für ein Chloratom. Der Mol- und Basispeak 286 $[\text{M}]^{+}$ entspricht der Masse von **28**. Verbindung **29** weist mit dem Molpeak

die erforderliche Masse m/z 268 und im IR-Spektrum eine zusätzliche Carbonyl-Bande für die Lactamstruktur auf. Sie stellt das Hydrolyseprodukt von **28** dar. Wurde die Nitrogruppe von **26** mit Zink im Acetatpuffer pH 4.6 reduziert, so entstand nicht – wie vermutet – die zu **4** analoge Hydroxamsäure. Stattdessen cyclisierte das gebildete Phenylhydroxylamin mit dem Aldehyd zum *N*-Oxid **30** (Schema 36).



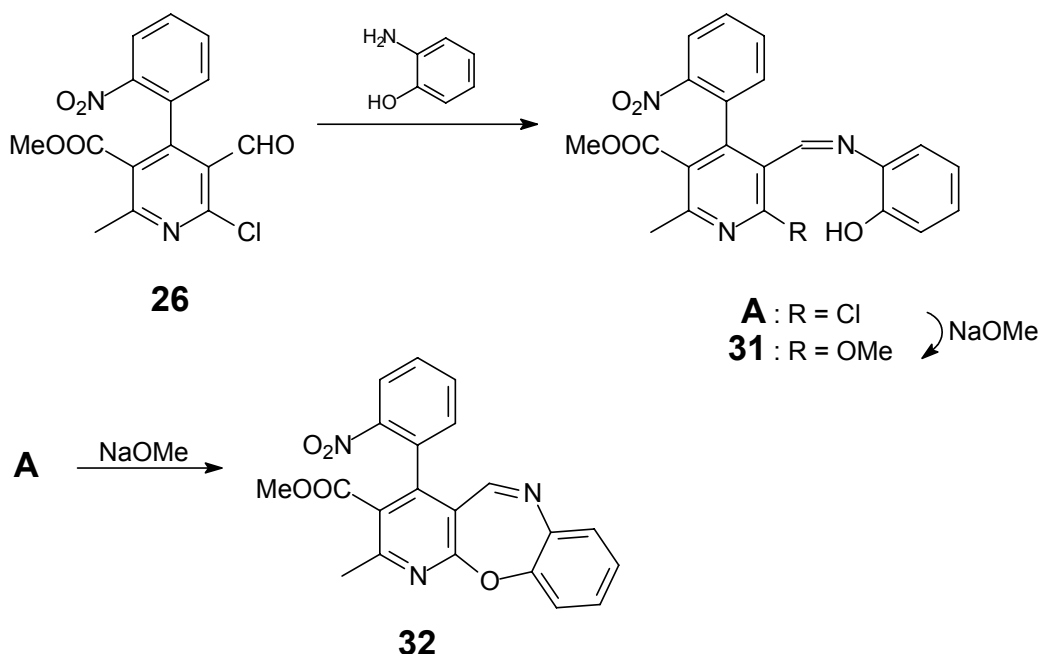
Schema 36

3.2.5 Reaktionen des 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäuremethylesters mit Bisnucleophilen

Die Umsetzung von Bisnucleophilen mit Verbindung **26** versprach wegen des Vorhandenseins zweier Carbonyl-Funktionen und zweier nucleophiler Zentren ein Gemisch unterschiedlicher Reaktionsprodukte. Auch hier wurde eine höhere Reaktivität der Aldehydfunktion vermutet. Die Herstellung neuer linear anellierter tricyclischer Systeme in zwei aufeinander folgenden nucleophilen Schritten wäre zu erwarten. Ausgewählt wurden *ortho*-Aminophenol, *ortho*-Aminothiophenol und *ortho*-Phenylendiamin, um dementsprechend zum Pyridobenzoxazepin, Pyridobenzothiazepin und Pyridobenzodiazepin zu gelangen.

Begonnen wurde mit der Reaktion von **26** mit *ortho*-Aminophenol. Der zuerst stattfindende Angriff des Amins sollte zum Azomethin **A** führen, das jedoch nicht rein gewonnen werden konnte. Hingegen kristallisierte in Gegenwart von

Natriummethanolat das 6-Methoxypyridin **31** aus, und durch sc Reinigung der Mutterlauge konnte das linear anellierte Pyrido[2,3-*b*][1,5]benzoxazepin **32** isoliert werden (Schema 37).



Schema 37

Ein Hinweis darauf, dass nicht **A** vorliegt, gibt das EI-MS-Spektrum von **31**, welches den Molpeak 421 $[M]^{+}$ ohne typisches Chlor-Isotopenmuster zeigt. Der Basispeak mit der Masse m/z 375 erklärt sich durch die Abtrennung der Nitrogruppe (m/z 46). Desweiteren registriert das $^1\text{H-NMR}$ eine dritte Methylgruppe. Die Hydroxylgruppe erzeugt im IR-Spektrum eine starke Bande bei 3405 cm^{-1} ; im $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 erscheint ihr Singulett bei $\delta = 5.4\text{ ppm}$. Das Methin-Proton erscheint im tiefsten Feld bei $\delta = 8.98\text{ ppm}$, Richtung Hochfeld folgen die aromatischen Protonen, zuerst die des Nitrophenylrings, dann die des Aminophenol-Substituenten. Das UV-Spektrum präsentiert ein Maximum bei 362 nm , was die Farbe der gelben Nadeln erklärt.

Die Masse m/z 389 der Verbindung **32** erscheint im EI-MS als Mol- und Basispeak. Im Vergleich zu **31** fällt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum neben dem Fehlen der Hydroxyl- und Methoxy-Protonen auf, dass das Methin-Proton (5-H in der Bezifferung des Pyridobenzoxazepins) um $\delta\Delta = 1$ ins hohe Feld verschoben ist.

Zusätzlich gelang es, von **32** eine Röntgenkristallstrukturanalyse durchzuführen. Sie zeigt, dass aufgrund der C=N-Doppelbindung im 7-Ring die Ebenen der anellierten 6-Ringe einen Interplanarwinkel von 43° zueinander aufweisen. Der Nitroaromat liegt senkrecht zum anellierten Pyridin-Ring (Interplanarwinkel 85°) Der Carbonsäuremethylester weist *s-trans*-Konfiguration auf (Abb. 38).

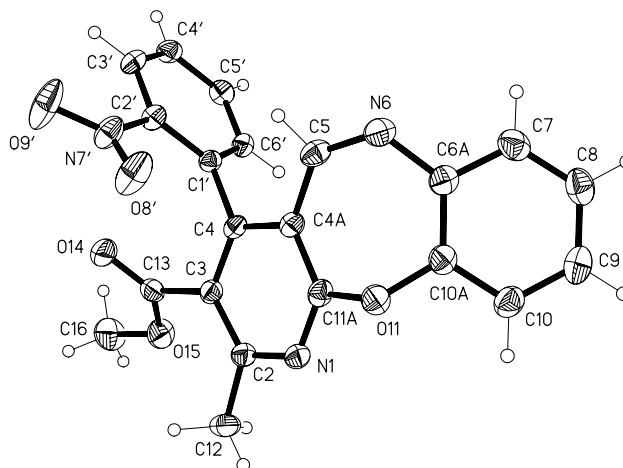


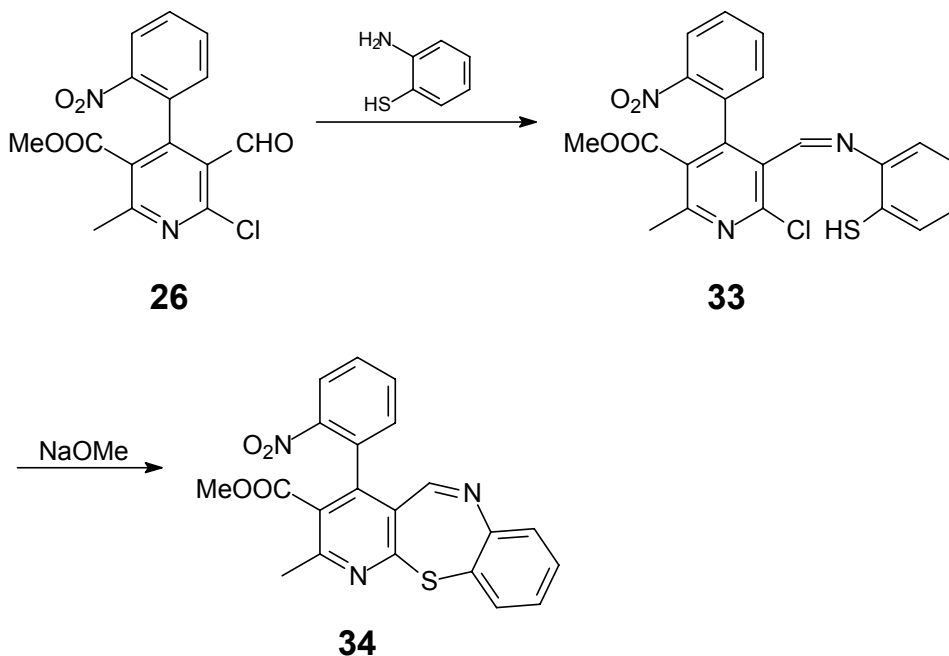
Abbildung 38: Röntgenkristallstruktur von **32**

Die Umsetzung mit *ortho*-Aminothiophenol sollte nach dem gleichen Schema ablaufen und wurde dementsprechend analog durchgeführt. Im Gegensatz zur Reaktion mit Aminophenol konnte hierbei jedoch die Zwischenstufe **33** isoliert werden. Mit Natriummethanolat reagierte das Azomethin dann im zweiten Schritt, dem nucleophilen Angriff des Schwefel-Atoms, weiter und cyclisierte zum Pyrido[2,3-*b*][1,5]benzothiazepin **34** (Schema 38).

Im EI-MS erkennt man am Isotopenmuster des Molpeaks 441 $[M]^{+}$, dass Verbindung **33** ein organisch gebundenes Chlor-Atom enthält. Der Basispeak mit der Masse m/z 393 entsteht durch gemeinsame Abspaltung eines Sulfanyl- (m/z 33) und eines Methyl-Fragmentes (m/z 15). Die Sulfanylgruppe erscheint im ^1H -NMR-Spektrum verglichen mit der Hydroxylgruppe der ähnlichen Verbindung **31** im höheren Feld bei $\delta = 4.22$ ppm.

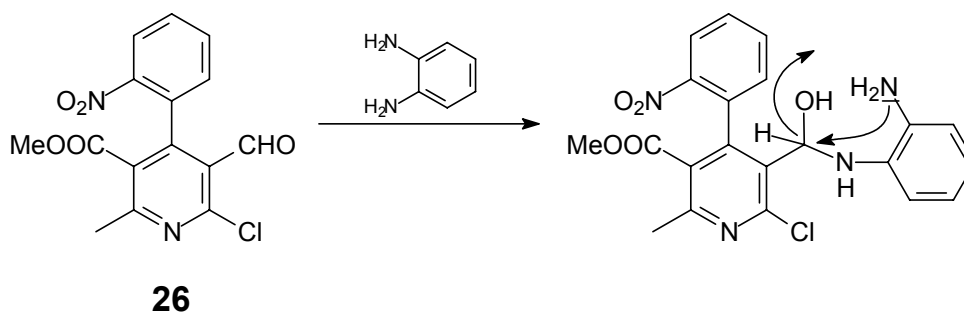
Die Masse m/z 405 der Substanz **34** wird im EI-MS gleichzeitig als Mol- und Basispeak registriert; das Chlor-Isotopenmuster entfällt. Das Methin-Proton an

C-5 fällt im $^1\text{H-NMR}$ mit dem Signal des 3'-H zusammen und erscheint bei $\delta = 8.24$ ppm im tieferen Feld als beim Pendant **32**.

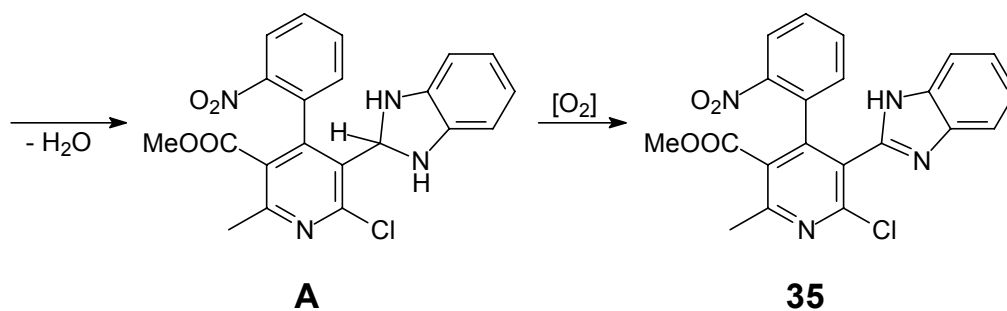


Schema 38

Die Reaktion mit *ortho*-Phenyldiamin brachte schließlich eine Veränderung im Vergleich zu den beiden vorangegangenen Umsetzungen, denn in diesem Fall entstand nicht das erwartete Pyridobenzodiazepin, sondern das Benzimidazol **35** (Schema 39).



Schema 39



Schema 39 (Fortsetzung)

Das mit dem Aldehyd gebildete Aminal **A** ließ sich nicht fassen, da es durch Luftsauerstoff sofort zum Amidin dehydriert wurde.

Der Molpeak 422 $[M]^{+}$ erscheint nur mit minimaler Intensität im EI-MS; die Masse m/z 376 des Basispeaks ergibt sich durch Abspaltung der Nitro-Gruppe. Extrem ins tiefe Feld verschoben zeigt sich im ^1H -NMR-Spektrum das Amidin-Proton bei $\delta = 12.59$ ppm. Deutlich aufgelöst und gut zu erkennen ist die Verschachtelung der aromatischen Protonen von Nitrophenyl- und Benzimidazol-Ring. Dem Dublett vom Dublett des 3'-H bei $\delta = 8.08$ ppm folgen in Richtung Hochfeld die Dubletts vom Triplet von 5'-H und 4'-H. Das 6'-Proton wird von den Benzimidazol-Protonen eingerahmt, wobei die Signale für das 4''- und das 7''-H im tieferen Feld erscheinen als die für das 5''- und das 6''-H (Abb. 39). Die Zuordnung zu den entsprechenden Kohlenstoff-Atomen erfolgte mithilfe der 2D-NMR-Verfahren HSQC und HMBC.

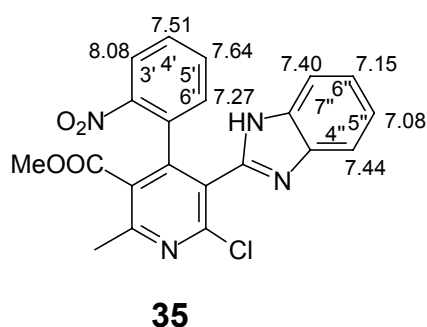


Abbildung 39: Ausgewählte ^1H -NMR-Daten von **35**

3.2.6 Elektrochemische Untersuchung

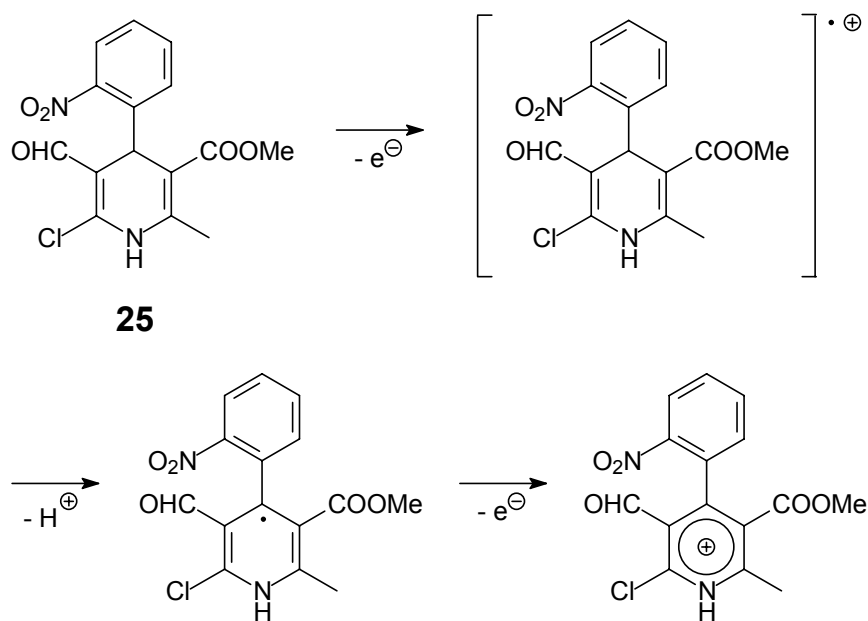
Die Oxidationsempfindlichkeit der 1,4-Dihydropyridine ist bekannt. Diese Eigenschaft benutzt der menschliche Organismus, um 1,4-DHP zu pharmakologisch unwirksamen Pyridin-Derivaten zu oxidieren [17] [40].

Die Dehydrierung der 1,4-DHP kann auch auf elektrochemischen Weg erfolgen. *Ludvik, Volke und Pragst* [41] bzw. *Ludvik, Volke und Klima* [42] gelang es, den Mechanismus, nach dem die elektrochemische Oxidation der 1,4-DHP abläuft, aufzuklären. Sie fanden heraus, dass eine Zweielektronenreaktion stattfindet, der der sogenannte ECE-Mechanismus (elektrochemisch, chemisch, elektrochemisch) zugrunde liegt. Demnach lässt sich das im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte 1,4-DHP **25** nach Schema 40 oxidieren.

Die Methode der Wahl war die anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode. Die Bestimmung der Halbstufenpotentiale geschah aus einer Lösung der Verbindung in Acetonitril [43]. Lithiumperchlorat (0.05 mol/l) fungierte als Leitelektrolyt, was den Vorteil schafft, den polarographischen Spannungsbereich von Acetonitril bis ca. 2 V [44a] voll auszunutzen, da Lithiumperchlorat selbst ein Grenzpotential von 2.6 V besitzt. Eine leichtere Auswertung der Kurve in Glockenform und eine höhere Empfindlichkeit machen die Differenzpuls-Voltammetrie zu einem geeigneteren Messverfahren als die klassische Gleichstrom-Voltammetrie [44b]. Aus der Glockenkurve lässt sich das Spitzenpotential (E_p) ablesen, welches zusammen mit der Pulsamplitude (ΔE) und dem Halbstufenpotential ($E_{1/2}$) in folgende Gleichung einfließt:

$$E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$$

Daraus errechnet sich für **25** ein Halbstufenpotential von 1.75 V, ein im Vergleich zur Bezugssubstanz Nifedipin ($E_{1/2} = 1.15$ V) wesentlich höherer Wert. Das bedeutet, dass **25** erheblich stabiler gegenüber Oxidationsmitteln ist.



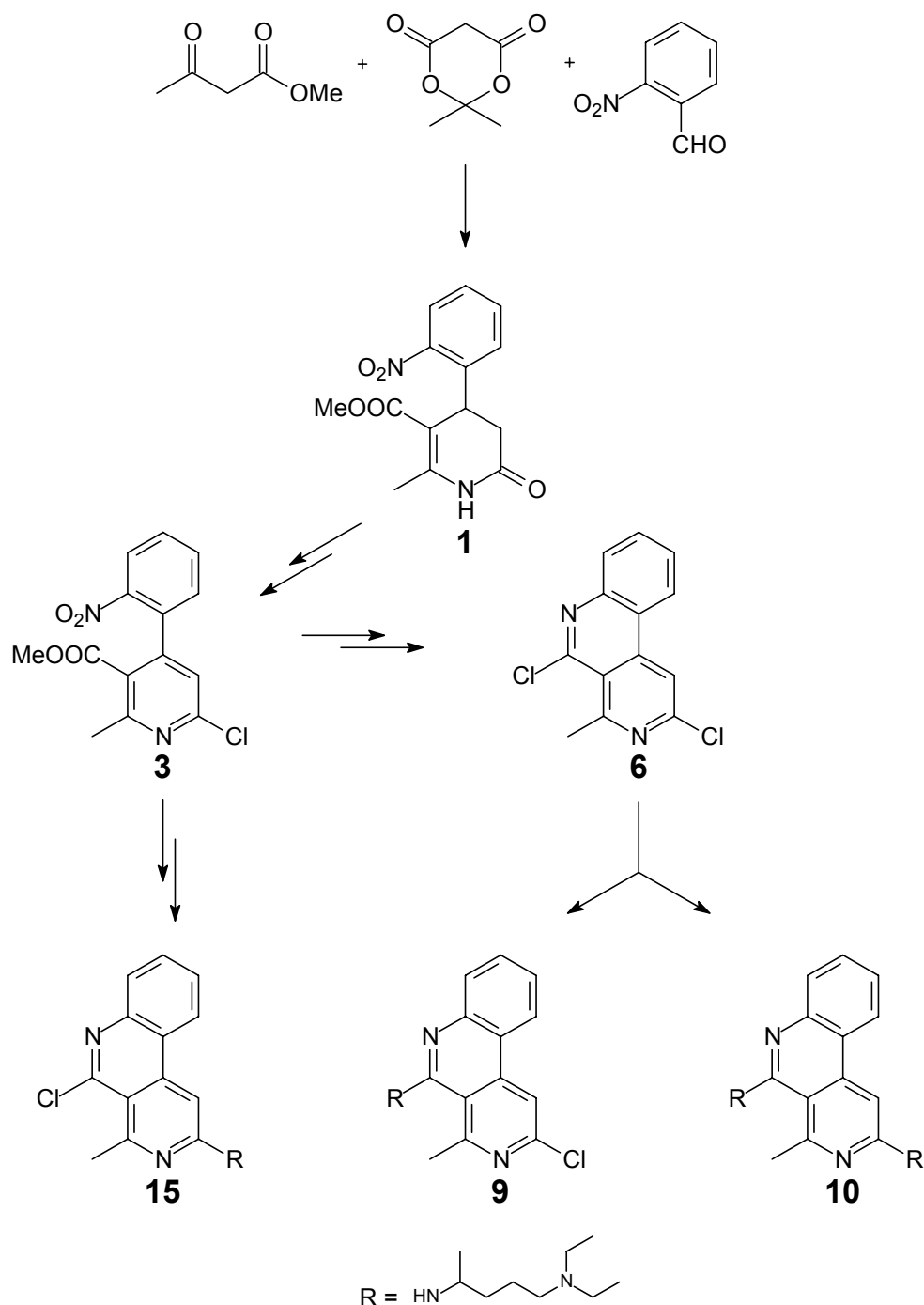
Schema 40

4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Teile, die in einer Substanz, einem Dihydropyridon, ihren gemeinsamen Ursprung haben. Teil A beschäftigt sich mit dem sukzessiven Aufbau des Dihydropyridons zum tricyclischen Benzo[c][2,7]-naphthyridin, welches als Edukt für die Kupplung mit zahlreichen Aminen verwendet wurde und somit als Ausgangspunkt für die Synthese von Amodiaquin-, Chloroquin-, Cycloquin- und Pyronaridin-Analoga diente. Einige dieser Verbindungen sollten auf inhibitorische Wirkung bezüglich des Wachstums von *Plasmodium-falciparum*-Stämmen getestet werden. Teil B widmet sich der Synthese anellierter Heterocyclen, die aus Reaktionen mit Bisnucleophilen hervorgingen. Als Reaktionspartner der Bisnucleophile wurde ein 1,4-DHP eingesetzt, das aus dem oben genannten Dihydropyridon hergestellt wurde. Zudem wurde das photo- und elektrochemische Verhalten des 1,4-DHP untersucht.

Nach der Eintopfmethode von Světlík *et al.* wurde das Dihydropyridon **1** hergestellt, welches über die Stufe des Pyridons **2** in den Pyridincarbonsäureester **3** überführt wurde. Dieser konnte durch reduktive Cyclisierung entweder über die Hydroxamsäure **4** oder direkt zum Lactam **5** umgewandelt werden. Durch eine zweite Umsetzung mit Phosphorylchlorid wurde das Benzonaphthyridin **6** erhalten, welches mit diversen Aminen umgesetzt wurde.

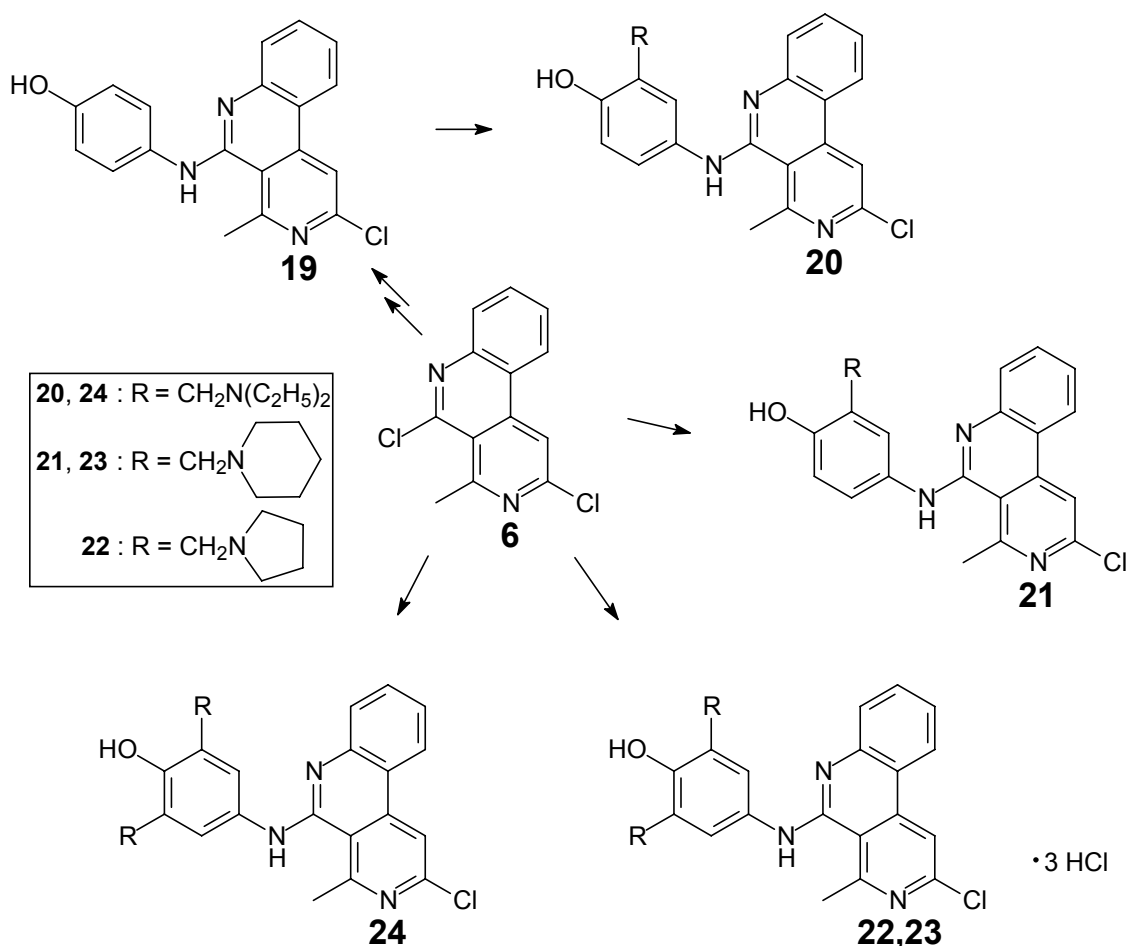
Durch Reaktion mit der Novaldiaminbase entstanden die Chloroquin-Analoga **9**, **10** und **11**. Da das Isomer der Verbindung **9** nicht erfasst wurde, wurde ein alternativer Weg eingeschlagen und die Novaldiaminbase schon auf der Stufe des Pyridincarbonsäureesters **3** in das Molekül eingeführt. Durch Reduktion und gleichzeitigen Ringschluss wurde Substanz **14** synthetisiert, die nach Behandlung mit Dichlorphenylphosphinoxid die zu **9** isomere Verbindung **15** ergab (Schema 41).



Schema 41

Mit der Einführung von zwei Morpholin-Resten in das Molekül zu Struktur **16** gelang auch die Verknüpfung mit einem sekundären aliphatischen Amin. Die erfolgreiche Reaktion mit *para*-Toluidin zu Verbindung **17** kuppelte zum ersten Mal ein primäres aromatisches Amin an das Benzonaphthyridingerüst. Die

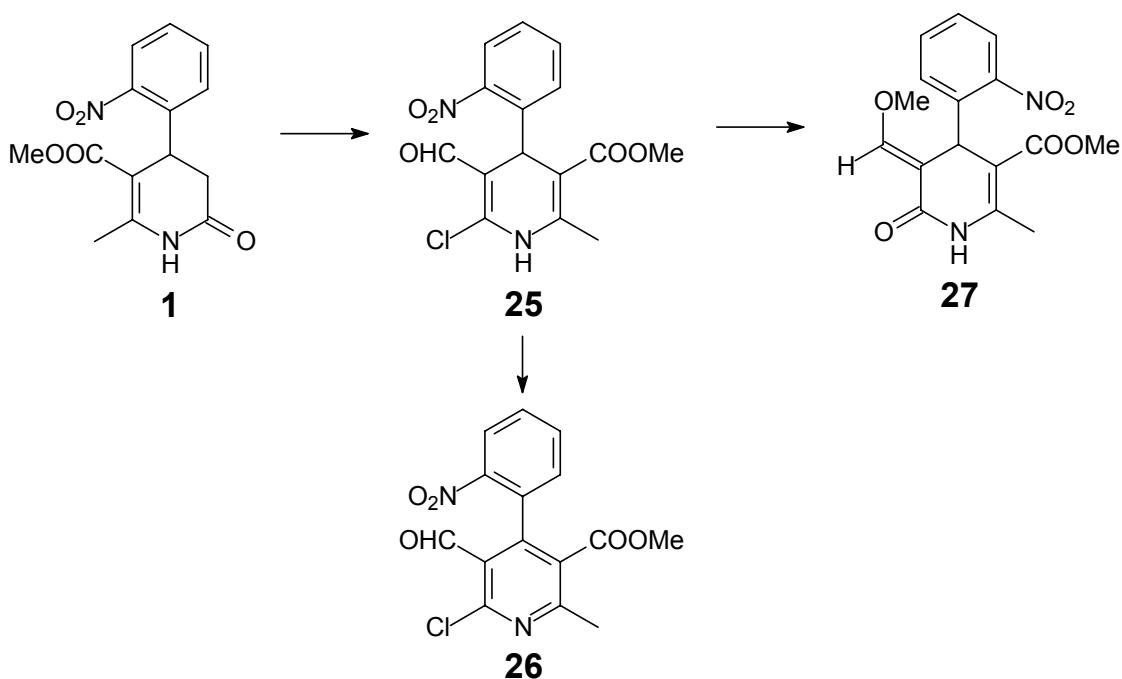
Umsetzung des Dichlorbenzonaphthyridins **6** mit *para*-Anisidin und anschließende Spaltung der Etherfunktion erbrachte das Aminophenol-Derivat **19**, welches auch direkt durch Reaktion mit *para*-Aminophenol gewonnen wurde. Daraus konnte nur mithilfe des reaktiven Iminiums Salzes das Amodiaquin-Analogon **20** produziert werden. Da die Umsetzung nach *Mannich* bei dem bereits verbrückten System **19** nicht zufriedenstellend verlief, wurden zunächst – ausgehend vom Paracetamol, das aminomethyliert wurde – die Phenol-*Mannich*-Verbindungen in Form der Hydrochloride hergestellt. Durch Verknüpfung der *Mannich*-Salze mit **6** wurden ein weiteres Amodiaquin-Analogon **21**, das Cycloquin-Analogon **24** und die Pyronaridin-Analoga **22** und **23** synthetisiert (Schema 42).



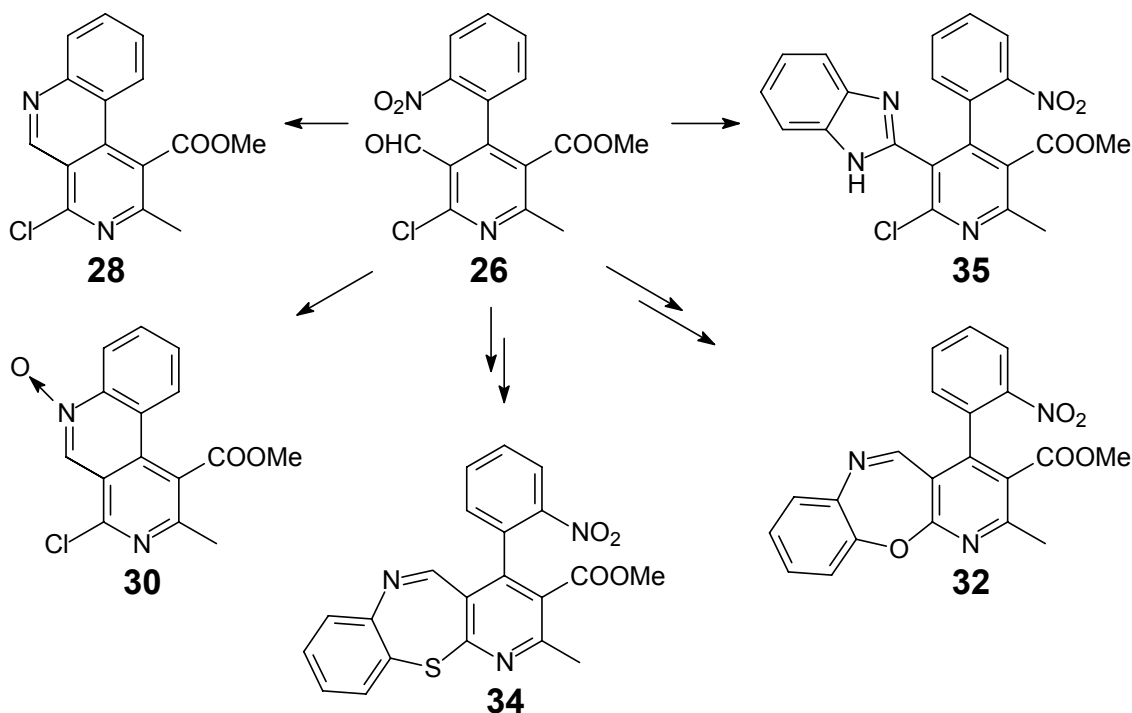
Schema 42

Die pharmakologische Prüfung, der die Chloroquin-Analoga **9** bis **15** unterzogen wurden, ergab, dass lediglich durch Substanz **10** eine nennenswerte Hemmung des multiresistenten *Plasmodium-falciparum*-Stamms Dd2 erreicht wurde, jedoch nur mit der anderthalbfachen Menge des Chloroquin-Standards. Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der Amodiaquin-, Cycloquin- und Pyronaridin-Analoga **20** bis **24** liegen noch nicht vor. So bleibt hier ein Vergleich zu bekannten und bewährten Arzneistoffen gegen Malaria (noch) aus.

Eine *Vilsmeier*-Formylierung wandelte das Dihydropyridon **1** in das Dihydropyridin **25** um. Nach Oxidation zum Pyridin **26** erfolgte in weiteren Reaktionen dessen Umsetzung zu den Benzo[*c*][2,7]naphthyridinen **28**, **29** und **30** sowie mit *ortho*-Phenylendiamin zum Benzimidazol-Derivat **35**. Mit weiteren Bisnucleophilen konnten die über eine Azomethin-Brücke verbundenen Strukturen **31** und **33** hergestellt werden, die zu den linear anellierten heteroaromatischen Systemen **32** und **34** cyclisiert wurden. Der Versuch, Verbindung **25** in methanolischer Lösung einer photochemischen Reaktion zu unterziehen, scheiterte und erbrachte die Methoxymethylenverbindung **27**, deren Entstehung auch auf nicht-photochemischem Weg nachgewiesen werden konnte (Schemata 43 und 44).



Schema 43



Schema 44

Die elektrochemische Oxidation von Verbindung **25** mittels DPV ergab ein Halbstufenpotential von 1.75 V (Zum Vergleich: $E_{1/2}$ (Nifedipin) = 1.15 V). Damit zeigt sich dieses 1,4-DHP gegenüber Oxidationsmitteln verhältnismäßig unempfindlich.

Die bei ganz grober Betrachtung von **32** oder **34** festgestellte Ähnlichkeit mit tricyclischen Antidepressiva läßt gedanklichen Spielraum hinsichtlich denkbarer neuer Erprobungs- und Einsatzgebiete.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte:

Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert

Elementaranalysen:

CE Instruments FlashEA[®] 1112 Elemental Analyzer, Fa. Thermo Quest

Halogenbestimmung:

Titrimo 702 SM, Fa. Metrohm

IR-Spektroskopie:

Thermo Nicolet FT-IR 200

UV-Spektroskopie:

Analytik Jena Specord 200 UV/VIS-Spektrometer

Massenspektrometrie:

Finnigan-MAT 90 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig)

Elektronenstoß-Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV

Chemische Ionisation (CI)-MS: Reaktandgas siehe jeweilige Substanzbeschreibung

Elektrospray-Ionisation (ESI)-MS

Kernresonanzspektroskopie:

¹H-NMR (199.87 MHz, 400.13 MHz) und ¹³C-NMR (50.26 MHz, 100.61 MHz):

Bruker DPX-200 und Bruker Avance DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der NOE- und DEPT-Messungen und der HSQC- und HMBC-Spektren)

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben.

¹H-NMR:

Für die Multiplizität der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet:
s = Singulett, s (br) = verbreitertes Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, t = Triplett, dt = Dublett vom Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, m_c = Zentrum eines symmetrischen Multipletts

Differenz-Puls-Voltammetrie:

Anodische Oxidation

Meßgeräte: Polarecord E 506, Polarographierstand E 505, Titriergefäß EA 875-5

Arbeitselektrode: Rotierende Platinscheibenelektrode (RPE) E 628, 4 mm Scheibendurchmesser, 1.500 U/min

Bezugselektrode: Gesättigte Kalomelelektrode (GKE) EA 404

Hilfselektrode: Platindrahtelektrode EA 285 (alle Geräte Fa. Metrohm)

Pulsamplitude (ΔE): -100 mV

Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E_P), Berechnung des Halbstufenpotentials nach: $E_{1/2} = E_P + \Delta E/2$

Leitelektrolyt: 0.05 mol·l⁻¹ LiClO₄ / MeCN

Probenvorbereitung: Konzentration ca. 0.5 mmol·l⁻¹ LiClO₄-Lösung

Analytische Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC):

LiChrograph® L-6200A Gradienten-Pumpe, LiChrograph® L-4750 Dioden-Array-Detektor (DAD), LiChroCART® Auto-fix, PC 486 DX, D 6500 DAD System Manager Software

Trennsäule: LiChroCART® 125-4, LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm), Vorsäule: LiChroCART® 4-4, Select B, Flußrate: 1.000 ml/min; isokratisch; Auftragevolumen: 20 µl; Detektion: 254 nm, Nettoretentionszeit (t_s): Totzeit (t_m) bestimmt mit Thioharnstoff

Methode (1): MeOH / NEt₃ · HCOOH (50:50)

Methode (2): H₂O / MeCN (30:70)

Methode (3): MeCN / Puffer pH 2 (80:20)

Puffer $pH\ 2 = 11.5\ g\ ortho\text{-Phosphorsäure}\ (85\ \%)$ werden in $800\ ml\ H_2O$ gelöst und mit NaOH-Lösung ($1\ mol/l$) auf $pH\ 2.0$ eingestellt. Anschließend wird mit H_2O zu $1000.0\ ml$ aufgefüllt.

Säulen- bzw. Flash-Chromatographie:

Kieselgel 60 (Fa. Merck), Eluenten siehe jeweilige Substanzbeschreibung

Dünnschicht-Chromatographie:

DC-Platten: Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄-Fertigfolien für die DC, $40\ x\ 80\ mm$ (Fa. Macherey-Nagel)

Röntgenkristallstrukturanalysen:

Datensammlung: Die Kristalle wurden in Inertöl auf Glasfäden montiert, in den Kaltgasstrom des Diffraktometers (Bruker SMART 1000 CCD) gebracht und mit monochromatisierter Mo-K α -Strahlung gemessen.

Strukturlösung: direkte Methoden

Strukturverfeinerung und weitere numerische Einzelheiten: siehe Kapitel 5.5
Röntgenographische Daten

Die Einkristalle wurden entweder durch Flüssigdiffusion aus Chloroform / Petroläther oder durch Umkristallisation aus Ethanol gewonnen.

Chemikalien:

Handelsprodukte der Firmen Aldrich, Acros, Fluka und Merck

Software:

Word 97-2002 (Fa. Microsoft), ChemWindow 6.0 (Fa. Bio-Rad Laboratories)

5.2 Danksagungen

Ich möchte mich bei den Mitarbeiterinnen der Analytischen Abteilung des Institutes für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig bedanken für die Anfertigung der FT-IR- und UV-Spektren, die Durchführung der Elementaranalysen sowie die Probenvorbereitung für die NMR-Experimente. Mein besonderer Dank gilt Frau Babic für die HPLC-Untersuchungen.

Ich danke Herrn Prof. Ernst, Frau Deuse und im besonderen Frau Holba-Schulz, NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig, für die Aufnahme der NMR-Spektren sowie den Herren Dres. Schiebel, Papke und Frau Döring, Massenspektrometrie-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig, für die Anfertigung der Massenspektren.

Herrn Prof. Jones, Institut für Anorganische und Analytische Chemie der TU Braunschweig, gilt mein großer Dank für die Anfertigung der Röntgenkristallstrukturanalysen.

Besonders danken möchte ich den Herren Dres. Jomaa und Wiesner, Biochemisches Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Durchführung des *in-vitro*-Screenings bezüglich der Antimalariawirkung.

Den Herren Basu, Hartmann und Söchtig sei gedankt für die Versorgung mit Chemikalien und Glasgeräten.

Für die Hilfe in technischen Angelegenheiten danke ich besonders den Herren Hinz, Reinhold und Roes. Herrn Hartmann danke ich sehr für die Behebung von Problemen, die das Arbeiten mit dem Computer betrafen.

Bei Frau Breidenstein und Frau Grimm möchte ich mich für organisatorische Mithilfe bedanken.

Ein herzliches Dankeschön sei meiner wissenschaftlichen Hilfskraft Stefanie Holt gesagt für ihre tatkräftige Unterstützung in meinem Labor.

Ebenso möchte ich allen Kolleginnen und Kollegen, besonders meinen Kollegen in der Drittsemesterbetreuung, Matthias Noreiks und Jan Schneider, danken für die nette Arbeitsatmosphäre, die große Hilfsbereitschaft und die stetige Aufmunterung.

Mein abschließender besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ruthe für die anregenden Gespräche und fachlichen Diskussionen.

5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bisaminomethylierung von Paracetamol (AAV 1)

1.51 g (10 mmol) Paracetamol werden in 30 ml EtOH vorgelegt. Nach Zugabe von 2.6 ml (30 mmol) Formaldehyd-Lösung 35 % und 30 mmol des jeweiligen Amins wird mehrere d unter Rühren rückfließend erhitzt. Zur Inprozesskontrolle über den Fortschritt der Reaktion wird ein ^1H -NMR-Spektrum des i. Vak. zur Trockne eingeeengten Rückstands aufgenommen. Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz i. Vak. eingeeengt, dreimal mit je 50 ml EtOH aufgenommen und jedes Mal i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es verbleibt ein zähe, gelbe Masse.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Hydrochloride der Phenol-Mannich-Basen (AAV 2)

Das Rohprodukt aus AAV 1 wird in 50 ml 20%iger HCl 4 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsansatz wird i. Vak. weitgehend eingeeengt. Daraufhin wird so lange EtOH zugegeben und anschließend i. Vak. zur Trockne eingedampft, bis ein zäher, brauner Rückstand verbleibt. Mittels Ölpumpenvakuum wird einige h getrocknet; zurück bleibt ein amorpher Schaum.

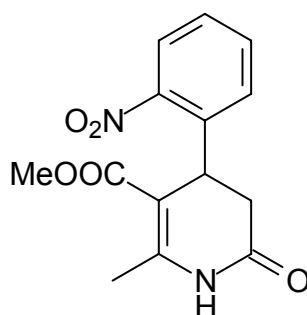
Nachweisreaktion

Nachweis der Hydroxamsäurestruktur:

Hydroxamsäuren werden mit Eisen(III)-chlorid nachgewiesen (Fe^{3+} -Probe). Die zu untersuchende Substanz wird in Ethanol gelöst bzw. suspendiert und mit einem Tropfen ethanolischer FeCl_3 -Lösung (1.3 % *m/V*) versetzt.

5.4 Beschreibung der Substanzen

2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (1)



15.11 g (100 mmol) *o*-Nitrobenzaldehyd, 8.48 g (110 mmol) NH_4OAc , 14.41 g (100 mmol) Meldrums Säure und 11.61 g (100 mmol) Acetessigsäuremethylester werden in 200 ml EtOH gelöst und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand wird mit MeOH angerieben, das Rohprodukt abgesaugt und umkristallisiert.

Ausbeute: 15.19 g (52 %)

Blassgelbe Kristalle, Schmp. 207 – 208 °C (MeOH) (205 – 207 °C, [13])

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3411 (NH), 1718 (C=O, Ester), 1688 (C=O, Lactam), 1525, 1354 (NO_2)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 276 (4.11)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.39 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, 5-H_a), 3.14 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 16.6$ Hz, 1H, 5-H_b), 3.45 (s, 3H, COOCH_3), 4.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $6'\text{-H}$), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $4'\text{-H}$), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $5'\text{-H}$), 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H, $3'\text{-H}$), 10.11 (s, 1H, NH)

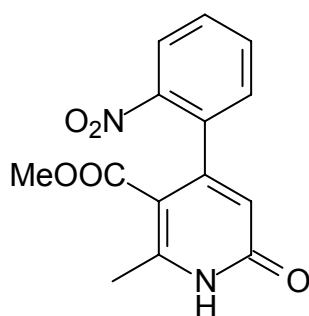
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 18.91 (CH_3), 33.40 (C-4), 36.98 (C-5), 51.46 (COOCH_3), 105.92 (C-3), 124.81 (C-3'), 128.00 (C-4'), 128.08 (C-6'), 133.33 (C-5'), 136.94 (C-1'), 147.98 (C-2'), 148.89 (C-2), 166.49 (COOCH_3), 170.69 (C-6)

MS (EI): m/z (%) = 290 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (< 1), 213 (100)

HPLC (1): $t_s = 2.54$ min

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$	Ber.	C 57.93	H 4.83	N 9.66
(290.27)	Gef.	C 58.00	H 4.92	N 9.52

2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester (2)



8.12 g (28 mmol) **1** werden in 500 ml Me_2CO gelöst. Unter Rühren werden 61.36 g (112 mmol) CAN, gelöst in 80 ml H_2O , hinzugefügt. Nach einer Reaktionszeit von 5 min wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Glaskolben wird gekühlt, anschließend werden 100 ml H_2O zum Rückstand gegeben. Es wird zweimal mit jeweils 200 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der bernsteinfarbene, ölige Rückstand wird mit MeOH aufgeschlemmt, abgetrennt und mit MeOH gewaschen.

Ausbeute: 4.72 g (58 %)

Weiß-gelbliche Kristalle, Schmp. 227 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3431 (NH), 1717 (C=O, Ester), 1654 (C=O, Lactam), 1610 (C=C), 1525, 1350 (NO_2)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 222 (4.36), 261 (4.25), 301 (3.86)

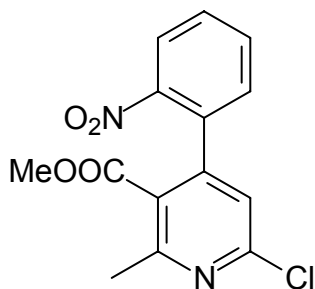
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.65 (s, 3H, CH_3), 3.48 (s, 3H, COOCH_3), 6.29 (s, 1H, 5-H), 7.28 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6'-H), 7.56 (dt, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.66 (dt, $J = 1.3$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, 5'-H), 8.16 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, 3'-H), 13.32 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 20.09 (CH_3), 52.00 (COOCH_3), 110.79 (C-3), 117.23 (C-5), 124.57 (C-3'), 129.35 (C-4'), 130.45 (C-6'), 133.49 (C-5'), 135.62 (C-1'), 147.35 (C-2'), 151.02 (C-4), 153.59 (C-2), 164.56 (COOCH_3), 165.83 (C-6)

MS (EI): m/z (%) = 288 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (20), 242 (100)

HPLC (2): $t_s = 0.16$ min

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	Ber.	C 58.33	H 4.20	N 9.72
(288.26)	Gef.	C 58.31	H 4.25	N 9.54

6-Chlor-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester (3)

2.88 g (10 mmol) **2** werden in 5 ml POCl₃ für 0.5 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend läßt man abkühlen und rührt die Lösung in 300 ml Eis-H₂O ein. Nach etwa 1 h Rühren bildet sich ein sandartiger, hellbeigefarbener Niederschlag, der abgetrennt und umkristallisiert wird.

Ausbeute: 2.74 g (89 %)

Bernsteinfarbene bis hellbraune Kristalle, Schmp. 123 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1733 (C=O), 1573, 1349 (NO₂), 1521 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 (3.90)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.66 (s, 3H, CH₃), 3.55 (s, 3H, COOCH₃), 7.13 (s, 1H, 5-H), 7.27 (dd, J = 1.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.61 (dt, J = 1.4 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.68 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.17 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, 3'-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 23.50 (CH₃), 52.30 (COOCH₃), 121.39 (C-5), 124.59 (C-3'), 125.58 (C-3), 129.85 (C-4'), 130.79 (C-6'), 132.54 (C-1'), 133.20 (C-5'), 147.44 (C-2'), 149.09 (C-4), 151.34 (C-2), 158.04 (C-6), 166.77 (COOCH₃)

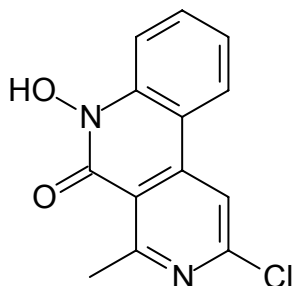
MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 307 [M+H]⁺ (³⁵Cl) (60), 245 (100)

HPLC (2): t_s = 1.12 min

C₁₄H₁₁ClN₂O₄
(306.45)

Ber.	C 54.87	H 3.62	N 9.14
Gef.	C 54.86	H 3.68	N 8.94

2-Chlor-6-hydroxy-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5(6H)-on (4)



0.31 g (1 mmol) **3** werden in 15 ml Me₂CO und 3 ml H₂O suspendiert und mit 0.4 g NH₄Cl und 5 Zn-Granalien (aktiviert) versetzt.. Anschließend wird der Ansatz 6 h zum Rückfluss erhitzt. Ein hellgelber Nd. wird abgetrennt und mit H₂O gewaschen. Er wird mit 6 Tropfen EtOH 96% in 0.1 N-HCl suspendiert und 1 h stark gerührt. Der verbleibende Rückstand wird abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 0.05 g (19 %)

Blassrosafarbene Kristalle, Zers. ab 125 °C (DMSO / H₂O), + Fe³⁺: tiefviolett

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3450 - 2900 (NOH, assoziiert), 1624 (C=O), 1604 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 241 (4.54), 266 (4.12), 346 (3.70)

¹H-NMR ([D₅]Pyridin): δ (ppm) = 3.34 (s, 3H, CH₃), 7.35 (dt, J = 1.0 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, 9-H), 7.75 (dt, J = 1.0 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 8-H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 10-H), 8.31 (s, 1H, 1-H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-H)

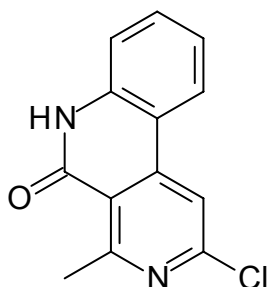
¹³C-NMR ([D₅]Pyridin) + DEPT: δ (ppm) = 27.11 (CH₃), 113.77, 114.62, 115.55, 118.86, 132.96, 135.80, 139.47, 143.27, 150.17, 151.87, 157.20, 164.02 (C-5)

MS (EI): m/z (%) = 260 $[M]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) (50), 244 (100)

HPLC (2): t_s = 1.07 min

C₁₃H₉ClN₂O₂	Ber.	C 59.90	H 3.48	N 10.75
(260.68)	Gef.	C 59.63	H 3.48	N 10.80

2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5(6H)-on (5)



A. 0.62 g (2 mmol) **3** werden in 60 ml AcOH gelöst. Man fügt 10 ml H₂O und 0.3 g Fe-Pulver hinzu und erhitzt 1 h unter Rückfluss. Das ausflockende Produkt wird abgetrennt, das Filtrat nochmals mit 0.3 g Fe-Pulver 1 h rückfließend erhitzt. Die Ausflockung wird mit der ersten vereinigt und mit H₂O und EtOH gewaschen.

Ausbeute: 0.48 g (98 %)

B. 0.03 g (0.12 mmol) **4** werden in 120 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 0.5 ml (5 mmol) PCl₃ 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird auf 300 ml Eis-H₂O gegossen und mit NaHCO₃ neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird zweimal mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 0.02 g (68 %)

Feine, weiße Nadeln, Schmp. 300 °C (Zers., Pyridin)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3449 (NH), 1683 (C=O), 1604 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 234 nm (5.61), 240 (5.66), 267 (5.14), 337 (4.82)

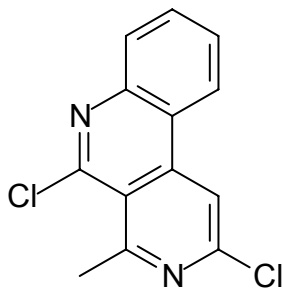
¹H-NMR (F₃CCOOD): δ (ppm) = 3.49 (s, 1H, CH₃), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 7-H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 9-H), 8.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 10-H), 8.76 (s, 1H, 1-H)

MS (EI): m/z (%) = 244 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100), 216 (40)

HPLC (2): t_s = 1.00 min

C₁₃H₉ClN₂O	Ber.	C 63.81	H 3.71	N 11.45
(244.68)	Gef.	C 63.75	H 3.66	N 11.37

2,5-Dichlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin (6)



0.48 g (2 mmol) **5** werden in 20 ml POCl₃ 1 h bei 130 °C zum Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man den Ansatz abkühlen, gießt ihn langsam auf 300 ml Eis-H₂O und lässt lange rühren. Ein beigefarbener bis orangebrauner Niederschlag wird abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Der Niederschlag wird in zwei gleiche Teile geteilt; diese werden jeweils 1 h in 200 ml Petroläther zum Rückfluss erhitzt, und die Suspension wird anschließend filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 0.33 g (63 %)

Elfenbeinfarbene Kristalle, Schmp. 142 °C (Petroläther)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1580 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 229 (4.23), 253 (4.59)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.35 (s, 1H, CH₃), 7.73 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 9-H), 7.86 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 8.08 (dd, J = 1.0 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 7-H), 8.31 (s, 1H, 1-H), 8.42 (dd, J = 1.1 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, 10-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 29.48 (CH₃), 113.87 (C-1), 118.80 (C-4a), 121.32 (C-10a), 122.94 (C-10), 128.22 (C-9), 129.13 (C-7), 132.05 (C-8), 143.59 (C-10b), 144.11 (C-6a), 148.94 (C-5), 150.26 (C-4), 161.38 (C-2)

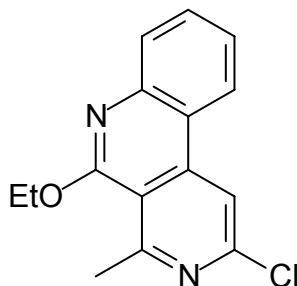
Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 262 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100), 227 (35)

HPLC (2): t_s = 4.05 min

C₁₃H₈Cl₂N₂	Ber.	C 59.34	H 3.06	N 10.65
(263.12)	Gef.	C 59.36	H 3.07	N 10.50

2-Chlor-5-ethoxy-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin (7)



5 Experimenteller Teil

0.26 g (1 mmol) **6** werden in 50 ml EtOH erhitzt. Die nach dem Lösevorgang entstehende Ausflockung wird abgetrennt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 0.24 g (88 %)

Weißer Flocken, Schmp. 152 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980 (CH), 1600 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 225 nm (4.48), 240 (4.62), 251 (4.48), 306 (3.66), 332 (3.62), 347 (3.57)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.00 (s, 3H, 4-CH₃), 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.53 (dt, J = 1.9 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, 9-H), 7.75 (dt, J = 1.6 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 7-H), 8.60 (s, 1H, 1-H), 8.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 10-H)

NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal): 1-H (10-H), CH₂ (CH₂CH₃)

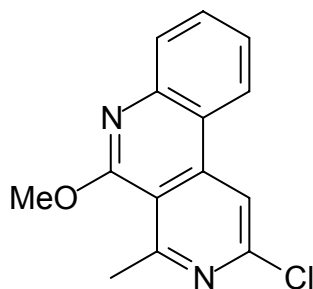
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 14.15 (CH₂CH₃), 27.75 (4-CH₃), 62.44 (CH₂CH₃), 112.88 (C-4a), 113.86 (C-1), 119.52 (C-10a), 124.18 (C-10), 124.95 (C-9), 126.87 (C-7), 131.68 (C-8), 143.89 (C-6a), 149.17 (C-2), 158.24 (C-5), 160.48 (C-4)

Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 272 [M]⁺ (³⁵Cl) (55), 244 (100)

HPLC (2): t_s = 11.09 min

C₁₅H₁₃ClN₂O	Ber.	C 66.06	H 4.80	N 10.27
(272.73)	Gef.	C 65.97	H 4.77	N 10.16

2-Chlor-5-methoxy-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin (8)

1 mmol (0.26 g) **6** werden in 70 ml MeOH 15 min zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird i. Vak. eingengt und der Nd. abgetrennt.

Ausbeute: 0.21 g (81 %)

Weiße Flocken, Zers. ab 170 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2945 (CH), 1601 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 225 nm (4.61), 240 (4.76), 251 (4.64), 304 (3.84), 331 (3.76), 346 (3.70)

¹H-NMR ([D₆]DMSO + CF₃COOD): δ (ppm) = 2.95 (4-CH₃), 4.10 (OCH₃), 7.49 (dt, J = 2.6 Hz, J = 5.7 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 9-H), 7.72 (m, 2H, 8-H, 7-H), 8.47 (s, 1H, 1-H), 8.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 10-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO + CF₃COOD) + DEPT: δ (ppm) = 27.83 (4-CH₃), 53.89 (OCH₃), 113.38 (C-1), 114.12, 120.07, 124.43 (C-10), 125.38 (C-9), 127.38 (C-7), 131.97 (C-8), 144.33 (C-6a), 149.74 (C-2), 159.13 (C-5), 160.89 (C-4)

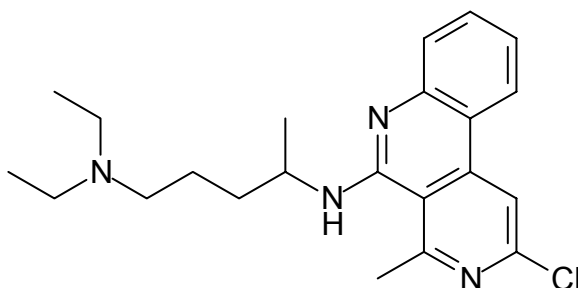
Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 258 [M]⁺ (³⁵Cl) (60), 243 (100)

HPLC (2): t_s = 6.99 min

C₁₄H₁₁ClN₂O	Ber.	C 65.00	H 4.29	N 10.83
(258.70)	Gef.	C 64.81	H 4.13	N 10.63

(*R,S*)-*N*⁴-(2-Chlor-4-methylbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,4-pentandiamin (9)



1.5 mmol (0.39 g) **6** und 20 mmol (3.16 g) *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin werden zusammengegeben und unter N₂-Atmosphäre 5 h unter Reflux bei 150 °C erhitzt. Anschließend lässt man den Ansatz abkühlen, säuert mit H₂SO₄ (15 %) an und extrahiert mit CHCl₃. Die organische Phase wird verworfen, die wässrige mit NaOH (12 %) alkalisiert und zweimal mit jeweils 25 ml CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel größtenteils i. Vak. abdestilliert. Abschließend erfolgt eine SC (Eluent: Petroläther / EtOAc / HNEt₂ 10:2:1), wobei die Substanz in CHCl₃ gelöst aufgetragen wird.

Ausbeute: 0.41 g (71 %)

Gelbes Öl

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3503 (NH), 2967, 2932, 2870 (CH), 1589 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 247 (4.63), 276 (4.14), 338 (3.79)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 5-H), 1.58 – 1.76 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 1-H), 2.52 (q, J = 7.2 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 3.11 (s, 3H, 4'-CH₃), 4.60 (m_c, 1H, 4-H), 5.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H, NH), 7.27 (ddd, J = 1.4 Hz, J = 7.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H,

9'-H), 7.60 (ddd, $J = 1.3$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, 8'-H), 7.66 (dd, $J = 1.1$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, 7'-H), 8.11 (s, 1H, 1'-H), 8.12 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, 10'-H)

NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ^1H -Signal (verstärktes ^1H -Signal): 4'-CH₃ (NH), 5-H (4-H), 1'-H und 10'-H (9'-H)

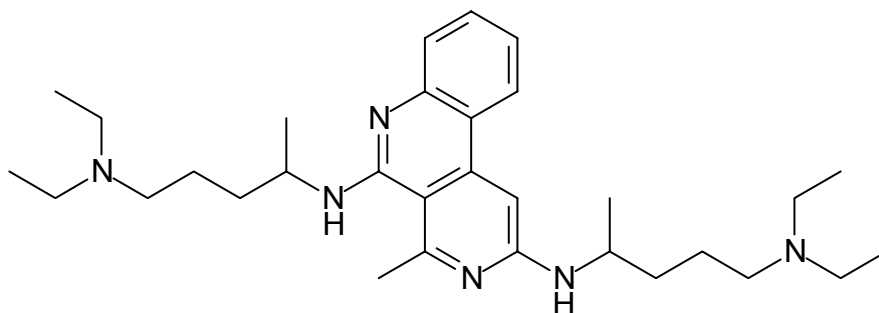
^{13}C -NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 11.81 (N(CH₂CH₃)₂), 21.12 (C-5), 24.16 (C-2), 28.36 (4'-CH₃), 35.12 (C-3), 47.10 (N(CH₂CH₃)₂), 47.20 (C-4), 53.15 (C-1), 114.23 (C-1'), 114.37 (C-10a'), 118.06 (C-4a'), 122.80 (C-10'), 123.01 (C-9'), 127.13 (C-7'), 131.71 (C-8'), 144.17 (C-10b'), 146.81 (C-2'), 149.08 (C-5'), 152.87 (C-6a'), 157.16 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 384 [M]⁺⁺ (^{35}Cl) (20), 86 (100)

HPLC (1): $t_s = 3.09$ min

C₂₂H₂₉ClN₄	Ber.	C 68.64	H 7.59	N 14.55
(384.95)	Gef.	C 68.19	H 7.79	N 14.13

(*R,S*)-*N*²,*N*⁵-Bis[4-(diethylamino)-1-methylbutyl]-4-methylbenzo[*c*][2,7]-naphthyridin-2,5-diamin (10)



1 mmol (0.26 g) **6** und 10 mmol (1.58 g) *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin werden in ein verschließbares Reagenzglas gegeben und 9 h bei 180 °C erhitzt.

Anschließend wird der Ansatz i. Vak. eingeeengt und durch SC (Eluent: Petroläther / HNEt₂ 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.22 g (43 %)

Gelbes Öl

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2967, 2929, 2870, 2803 (CH), 1598, 1563 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 234 nm (4.24), 268 (4.49), 314 (4.03), 364 (3.61)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 1'-CH₃), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 1''-CH₃), 1.55 – 1.72 (m, 8H, 2'-H, 2''-H, 3'-H, 3''-H), 2.44 – 2.56 (m, 12H, 4'-H, 4''-H, N(CH₂CH₃)₂), 2.95 (s, 3H, 4-CH₃), 3.84 (m_c, 1H, 1'-H), 4.59 (m_c, 1H, 1''-H), 4.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 2-NH), 5.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 5-NH), 6.98 (s, 1H, 1-H), 7.17 (ddd, J = 1.3 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, 9-H), 7.50 (ddd, J = 1.3 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.57 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 7-H), 8.09 (dd, J = 1.0 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 10-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 11.58 (N(CH₂CH₃)₂), 11.60 (N(CH₂CH₃)₂), 20.80 (1'-CH₃), 21.03 (1''-CH₃), 23.68 (C-3'), 23.74 (C-3''), 28.10 (4-CH₃), 35.02 (C-2'), 35.09 (C-2''), 46.42 (C-1'), 46.79 (N(CH₂CH₃)₂), 46.84 (N(CH₂CH₃)₂), 47.52 (C-1'), 52.81 (C-4'), 52.98 (C-4''), 92.00 (C-1), 108.29 (C-4a), 119.10 (C-10a), 121.33 (C-9), 122.49 (C-10), 126.55 (C-7), 130.14 (C-8), 143.79 (C-10b), 146.58 (C-6a), 153.70 (C-5), 155.65 (C-4), 156.18 (C-2)

Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

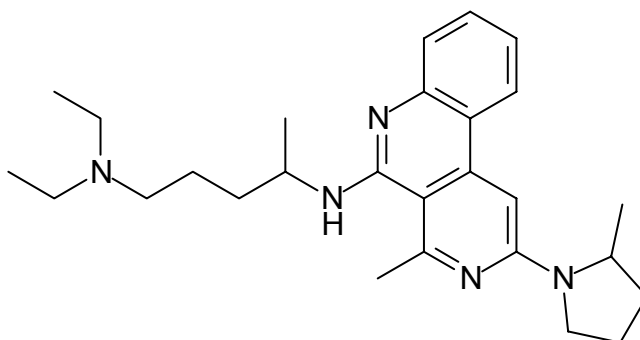
MS (EI): m/z (%) = 506 [M]⁺ (15), 86 (100)

HPLC (1): t_s = 2.32 min

C₃₁H₅₀N₆

(506.77)

(*R,S*)-*N*¹,*N*¹-Diethyl-*N*⁴-[4-methyl-2-(2-methylpyrrolidin-1-yl)benzo[*c*][2,7]-naphthyridin-5-yl]-1,4-pentandiamin (11)



1 mmol (0.26 g) **6** werden mit 10 mmol (1.58 g) *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin in ein verschließbares Reagenzglas gegeben und 9 h bei 180 °C erhitzt. Anschließend wird der Ansatz i. Vak. eingeeengt und durch mehrfache SC (Eluent: zweimal Petroläther / EtOAc / HNEt₂ 10:2:1, dann einmal Petroläther / HNEt₂ 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.16 g (37 %)

Gelbes Öl

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3505 (NH), 2964, 2868, 2800 (CH), 1589 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 235 nm (4.31), 257 (4.42), 266 (4.48), 272 (4.50), 284 (4.34), 318 (4.20), 364 (3.60), 384 (3.53)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 2''-CH₃), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 5-H), 1.58 – 1.78 (m, 4H, 2-H, 3-H), 1.99 – 2.17 (m, 4H, 3''-H, 4''-H), 2.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 1-H), 2.98 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.45 – 3.53 (m, 1H, 5''-H), 3.63 – 3.72 (m, 1H, 5''-H), 4.35 (m_c, 1H, 2''-H), 4.60 (m_c, 1H, 4-H), 5.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH), 6.93 (s, 1H, 1'-H), 7.16 (dt, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 7.48 (dt,

$J = 1.4 \text{ Hz}$, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, 8'-H), 7.55 (dd, $J = 1.1 \text{ Hz}$, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, 7'-H), 8.11 (dd, $J = 1.1 \text{ Hz}$, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, 10'-H)

H/D-Tausch durchgeführt !

NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ^1H -Signal (verstärktes ^1H -Signal): 4'-CH₃ (NH)

^{13}C -NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 11.61 (NCH₂C $\underline{\text{H}}$ ₃), 11.72 (NCH₂C $\underline{\text{H}}$ ₃), 19.58 (2''-CH₃), 21.06 (C-5), 23.39 (C-4''), 23.73 (C-2), 28.44 (4'-CH₃), 32.96 (C-3''), 35.13 (C-3), 46.34 (C-4), 46.76 (N $\underline{\text{C}}$ H₂CH₃), 46.85 (N $\underline{\text{C}}$ H₂CH₃), 47.20 (C-5''), 53.01 (C-1), 53.15 (C-2''), 92.71 (C-1'), 107.04 (C-4a'), 119.39 (C-10a'), 121.15 (C-9'), 122.41 (C-10'), 126.46 (C-7'), 129.84 (C-8'), 143.03 (C-10b'), 146.51 (C-6a'), 153.99 (C-5'), 154.87 (C-4'), 155.08 (C-2')

Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

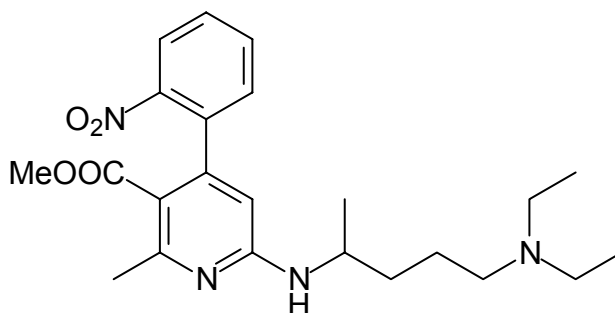
MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 434 [M+H]⁺ (100), 74 (30)

HPLC (1): $t_s = 33.14 \text{ min}$

C₂₇H₃₉N₅

(433.63)

(*R,S*)-6-[[4-(Diethylamino)-1-methylbutyl]amino]-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester (12)



0.31 g (1 mmol) **3** werden mit 1.58 g (10 mmol) *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin versetzt und unter N₂-Atmosphäre 5 h bei 160 °C zum Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man den Ansatz abkühlen, säuert mit H₂SO₄ (15 %) an und extrahiert dreimal mit jeweils 30 ml CHCl₃. Die organische Phase wird verworfen, die wässrige mit NaOH (12 %) alkalisiert und dreimal mit jeweils 40 ml CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel größtenteils i. Vak. abdestilliert. Abschließend erfolgt eine SC (Eluent: Petroläther / EtOAc / HNEt₂ 10:2:1), wobei die Substanz in CHCl₃ gelöst aufgetragen wird.

Ausbeute: 0.18 g (42 %)

Gelbbraunes Öl

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3389 (NH), 2968, 2870, 2806 (CH), 1713 (C=O), 1528, 1351 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 280 (4.27)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 1''-CH₃), 1.53 (m, 4H, 2''-H, 3''-H), 2.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 4''-H), 2.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 2.57 (s, 3H, 2-CH₃), 3.45 (s, 3H, COOCH₃), 3.74 (s (br), 1H, NH), 4.98 (m_c, 1H, 1'-H), 6.00 (s, 1H, 5-H), 7.24 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.50 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.60 (dt, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.07 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, 3'-H)

^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 11.42 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 20.71 ($1''\text{-CH}_3$), 23.43 (C-3''), 24.73 (2- CH_3), 34.91 (C-2''), 46.66 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 47.11 (C-1''), 51.29 (COOCH_3), 52.64 (C-4''), 103.49 (C-5), 114.33 (C-1), 124.00 (C-3'), 128.45 (C-4'), 130.61 (C-6'), 132.56 (C-5'), 136.29 (C-1'), 147.80 (C-2'), 149.14 (C-6), 157.62 (C-4), 159.15 (C-2), 167.87 (COOCH_3)

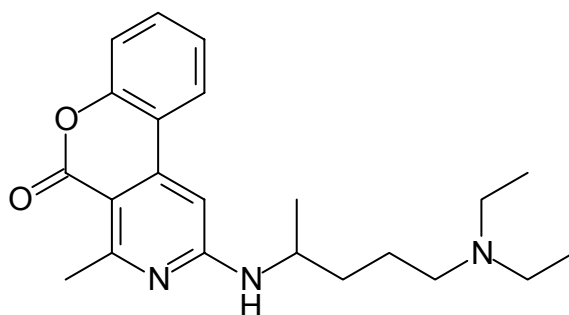
Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 428 $[\text{M}]^{++}$ (20), 411 (100)

HPLC (1): t_s = 2.62 min

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$	Ber.	C 64.47	H 7.53	N 13.07
(428.52)	Gef.	C 64.71	H 7.74	N 12.58

(*R,S*)-2-{[4-(Diethylamino)-1-methylbutyl]amino}-4-methyl-5*H*-chromeno-[3,4-*c*]pyridin-5-on (13)



2 mmol (0.62 g) **3** werden in 10 mmol (1.58 g) N^1,N^1 -Diethyl-1,4-pentandiamin 5 h bei 160 °C und unter N_2 erhitzt. Anschließend wird der Ansatz mit H_2SO_4 (15 %) versetzt und dreimal mit je 30 ml CHCl_3 extrahiert. Die wässrige Phase wird mit NaOH (12 %) alkalisiert und viermal mit je 30 ml CHCl_3 extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird der Ansatz i. Vak. eingengt und durch SC (Eluent: Petroläther / EtOAc / HNEt_2 10:2:1) gereinigt. Die zuerst eluierte Fraktion ist **12**, anschließend erhält man **13**.

Ausbeute: 0.24 g (33 %)

Hellbraunes Öl

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3313 (NH), 2966 (CH), 1692 (C=O)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 213 nm (4.44), 262 (4.48), 294 (4.35)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 1'-CH₃), 1.58 – 1.66 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 2.46 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 4'-H), 2.55 (q, J = 7.0 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 2.89 (s, 3H, 4-CH₃), 3.94 (s (br), 1H, 1'-H), 5.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 6.66 (s, 1H, 1-H), 7.27 (m, 1H, 10-H), 7.28 (dd, J = 1.0 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 8-H), 7.49 (dt, J = 1.5 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 9-H), 7.91 (dd, J = 1.1 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, 7-H)

H/D-Tausch durchgeführt !

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 11.49 (N(CH₂CH₃)₂), 20.71 (1'-CH₃), 23.58 (C-3'), 26.89 (4-CH₃), 34.91 (C-2'), 46.72 (N(CH₂CH₃)₂), 47.37 (C-1'), 52.70 (C-4'), 92.70 (C-1), 104.89 (C-4a), 117.00 (C-10a), 117.57 (C-7), 123.20 (C-10), 123.82 (C-9), 131.69 (C-8), 144.03, 152.63 (C-6a), 159.51, 160.09, 166.17 (C-5)

Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (ESI): m/z (%) = 390 [M + Na]⁺ (60), 295 (100)

Präzisionsmasse: theor. 367.22598

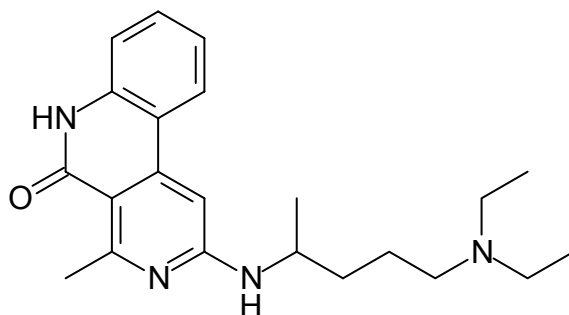
exp. 367.22546

HPLC (1): t_s = 6.88 min

C₂₂H₂₉N₃O₂

(367.23)

(*R,S*)-2-{[4-(Diethylamino)-1-methylbutyl]amino}-4-methylbenzo[*c*][2,7]-naphthyridin-5(6*H*)-on (14)



0.66 g (1.5 mmol) **12** werden in 20 ml Me₂CO gelöst. Nach Zugabe von 11 ml AcOH, 3 ml H₂O und 0.42 g Fe-Pulver wird 4 h zum Rückfluss erhitzt. Das Fe-Pulver wird durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Die Reinigung erfolgt durch SC (Eluent: EtOAc / HNEt₂ 10:1).

Ausbeute: 0.50 g (91 %)

Braunes Öl

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3239 (NH), 2968, 2928 (CH), 1655 (C=O)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 224 (4.39), 247 (4.37), 264 (4.58), 300 (4.24), 346 (3.74)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 1'-CH₃), 1.59 – 1.70 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 4'-H), 2.63 (q, J = 7.2 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 3.06 (s, 3H, 4-CH₃), 3.91 (m_c, 1H, 1'-H), 5.66 (s (br), 1H, NH), 6.83 (s, 1H, 1-H), 7.19 (dt, J = 1.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 8-H), 7.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H, 10-H), 7.48 (dt, J = 1.1 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 9-H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 10.82 (s, 1H, 6-H)

^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 10.78 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 20.83 ($1'\text{-CH}_3$), 22.85 ($\text{C-3}'$), 27.02 (4-CH_3), 34.74 ($\text{C-2}'$), 46.36 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 47.28 ($\text{C-1}'$), 52.23 ($\text{C-4}'$), 92.63 (C-1), 110.14 (C-4a), 116.00 (C-7), 117.10 (C-10a), 122.55 (C-9), 123.49 (C-10), 130.95 (C-8), 138.00 (C-6a), 144.57 (C-10b), 158.47, 163.34, 164.07 (C-5)

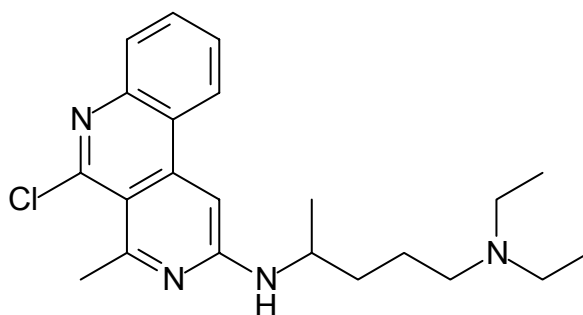
Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 366 [M] $^{+*}$ (5), 86 (100)

HPLC (1): t_s = 2.51 min

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$	Ber.	C 69.53	H 8.36	N 14.74
(380.01)	Gef.	C 69.34	H 8.32	N 14.34

(*R,S*)- N^4 -(5-Chlor-4-methylbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-2-yl)- N^1,N^1 -diethyl-1,4-pentandiamin (15)



1.5 mmol (0.55 g) **14** werden in 13.37 mmol (2.59 g) Dichlorphenylphosphinoxid bei 170 °C und unter N_2 3 h zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird anschließend auf 200 ml Eis- H_2O gegeben, 1 h gerührt und mit konz. NH_3 alkalisiert. Ein dunkelbrauner Nd. wird abgetrennt, das Filtrat zweimal mit jeweils 200 ml CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt durch ggf. mehrfache SC (Eluent: Petroläther / EtOAc / HNEt_2 10:2:1).

Ausbeute: 0.10 g (17 %)

Bernsteinfarbenes Öl

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3412 (NH), 2968, 2933, 2870, 2805 (CH), 1595, 1556 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 255 nm (4.59), 285 (3.87), 298 (3.89), 346 (4.22)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 5-H), 1.60 – 1.70 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.49 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 1-H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 3.13 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.90 (m, 1H, 4-H), 5.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 7.01 (s, 1H, 1'-H), 7.52 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 9'-H), 7.67 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 8'-H), 7.88 (dd, J = 1.0 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 8.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 10'-H)

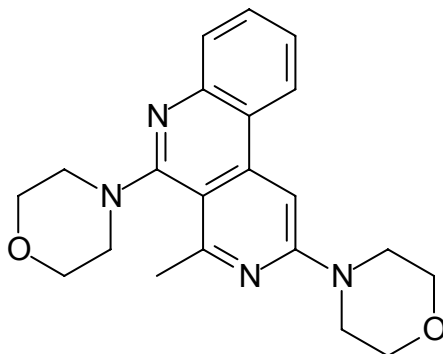
¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 11.49 (N(CH₂CH₃)₂), 20.63 (C-5), 23.63 (C-2), 29.43 (4'-CH₃), 34.85 (C-3), 46.72 (N(CH₂CH₃)₂), 47.54 (C-4), 52.70 (C-1), 91.10 (C-1'), 112.89 (C-4a'), 122.42 (C-10a'), 122.73 (C-10'), 126.53 (C-9'), 128.64 (C-7'), 130.60 (C-8'), 144.10 (C-10b'), 144.24 (C-6a'), 149.99 (C-5'), 156.67 (C-4'), 160.55 (C-2')

Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 384 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (< 5), 86 (100)

HPLC (1): t_s = 15.83 min

C₂₂H₂₉ClN₄
(384.95)

4-Methyl-2,5-di(4-morpholinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin (16)

0.31 g (1.2 mmol) **6** werden mit 8 ml Morpholin versetzt und 1 h bei 140 °C zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird i. Vak. eingengt, und die Kristalle werden abgetrennt.

Ausbeute: 0.27 g (63 %)

Gelbe Kristalle, Schmp. 177 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2848 (CH), 1591 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 223 (3.85), 265 (4.06), 287 (3.84), 334 (3.67)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.00 (s, 3H, CH₃), 3.21 (ddd, J = 3.2 Hz, J = 10.0 Hz, 2H, 5''-H), 3.56 (d, J = 13.2 Hz, 2H, 3''-H), 3.72 (t, J = 4.9 Hz, 4H, 3'-H, 5'-H), 3.89 (t, J = 4.8 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 3.94 (ddd, J = 3.0 Hz, J = 9.2 Hz, J = 11.8 Hz, 2H, 6''-H), 7.19 (s, 1H, 1-H), 7.37 (ddd, J = 1.3 Hz, J = 7.0 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 9-H), 7.60 (ddd, J = 1.3 Hz, J = 7.0 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.77 (dd, J = 1.1 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 7-H), 8.22 (dd, J = 1.1 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 10-H)

NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal): 1-H (10-H, 3'-H), CH₃ (3''-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 25.24 (CH₃), 45.36 (C-3', C-5'), 51.50 (C-3'', C-5''), 66.71 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 92.14 (C-1), 109.22 (C-4a), 121.18 (C-10a), 122.27 (C-10), 123.81 (C-9), 127.88 (C-7), 130.20 (C-8), 144.15 (C-10b), 144.82 (C-6a), 157.02 (C-5), 157.89 (C-2), 159.50 (C-4)

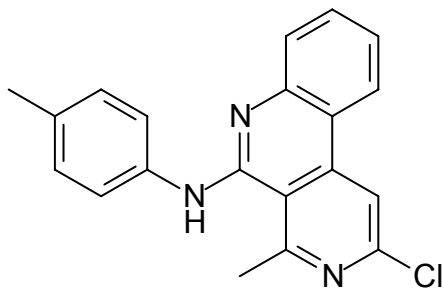
Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 364 $[M]^{+\bullet}$ (50), 321 (100)

HPLC (2): t_s = 3.76 min

C₂₁H₂₄N₄O₂	Ber.	C 69.21	H 6.64	N 15.37
(364.44)	Gef.	C 69.35	H 6.84	N 15.39

2-Chlor-4-methyl-*N*-(4-methylphenyl)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-ylamin (17)



0.26 g (1 mmol) **6** werden in 25 ml Toluol gelöst und mit 0.33 g (3 mmol) *p*-Toluidin versetzt. Es wird 5 h unter N₂ zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 0.18 g (54 %)

Blassgelbe Nadeln, Schmp. 205 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3398 (NH), 1584 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 245 nm (4.65), 354 (4.04)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.37 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.19 (s, 3H, 4-CH₃), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.28 (s, 1H, NH), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 9-H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 3H, 8-H, 3'-H, 5'-H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 8.15 (s, 1H, 1-H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 10-H)

H/D-Tausch durchgeführt !

^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 20.88 (4'-CH₃), 28.05 (4-CH₃), 114.01 (C-1), 114.26 (C-4a), 118.69 (C-10a), 120.68 (C-3', C-5'), 122.66 (C-10), 123.85 (C-9), 127.43 (C-7), 129.46 (C-2', C-6'), 131.55 (C-8), 133.05 (C-4'), 136.96 (C-1'), 143.88 (C-10b), 145.41 (C-6a), 149.17 (C-2), 150.30 (C-5), 156.61 (C-4)

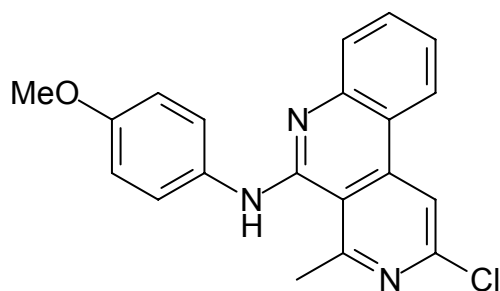
Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 333 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) (70), 332 (100)

HPLC (2): t_s = 8.37 min

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$	Ber.	C 71.96	H 4.83	N 12.59
(333.81)	Gef.	C 71.87	H 4.82	N 12.30

2-Chlor-4-methyl-*N*-(4-methoxyphenyl)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-ylamin (18)



0.26 g (1 mmol) **6** werden in 40 ml Toluol mit 0.24 g (2 mmol) *p*-Anisidin 10 h unter N₂ zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird filtriert, anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. größtenteils abdestilliert. Der entstehende Nd. wird abgetrennt und umkristallisiert.

Ausbeute: 0.25 g (71 %)

Orange gelbe Nadeln, Schmp. 178 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3410 (NH), 1583, 1512 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4.64), 358 (4.01)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.15 (s, 3H, 4-CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.18 (s, 1H, NH), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 9-H), 7.58 – 7.68 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 8.07 (s, 1H, 1-H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 10-H)

H/D-Tausch durchgeführt !

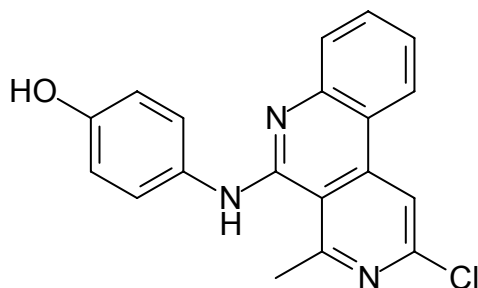
¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 28.04 (4-CH₃), 55.56 (OCH₃), 114.00 (C-1), 114.16 (C-2', C-6'), 114.42 (C-4a), 118.60 (C-10a), 122.59 (C-10, C-3', C-5'), 123.66 (C-9), 127.32 (C-7), 131.53 (C-8), 132.68 (C-1'), 143.85 (C-10b), 145.47 (C-6a), 149.15 (C-2), 150.50 (C-5), 155.98 (C-4), 156.53 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 349 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100), 334 (80)

HPLC (2): t_s = 5.59 min

C₂₀H₁₆ClN₃O	Ber.	C 68.67	H 4.61	N 12.01
(349.81)	Gef.	C 68.36	H 4.58	N 11.61

4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]phenol (19)



A. 0.17 g (0.5 mmol) **18** werden in 10 ml trockenem CH₂Cl₂ vorgelegt und mit 0.5 g (2 mmol) BBr₃ versetzt. Nach 0.5 h Rühren bei RT werden 8 ml H₂O zugefügt und 1 h weiter gerührt. Der entstandene Nd. wird abgetrennt und mit H₂O gewaschen.

Ausbeute: 0.10 g (60 %)

B. 0.26 g (1 mmol) **6** werden in 40 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 0.12 g (1.1 mmol) *p*-Aminophenol 9 h unter N₂ rückfließend erhitzt. Nach 5 und 7 h werden nochmals je 0.12 g (1.1 mmol) *p*-Aminophenol zugegeben. Der Ansatz wird filtriert und stehen gelassen. Die Kristalle werden abgetrennt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 0.24 g (71 %)

Gelbe Kristalle, Schmp. 244 °C (Zers., Toluol / MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3474 (NH), 3114 (OH in H-Brücke), 1593, 1508 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 nm (3.94), 360 (3.28)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.16 (s, 3H, 4'-CH₃), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 9'-H), 7.77 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 8'-H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 8.69 (s, 1H, 1'-H), 8.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 10'-H), 10.17 (s (br), 1H, OH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 26.49 (4'-CH₃), 113.79 (C-1'), 114.32 (C-4a'), 116.44 (C-2, C-6), 118.03 (C-10a'), 124.70 (C-10'), 125.35 (C-9'), 126.74 (C-3, C-5, C-7'), 132.93 (C-8'), 144.20 (C-6a', C-10b'), 151.85 (C-2'), 152.59 (C-1, C-4), 157.14 (C-5'), 161.14 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 335 [M]⁺• (³⁵Cl) (100), 80 (70)

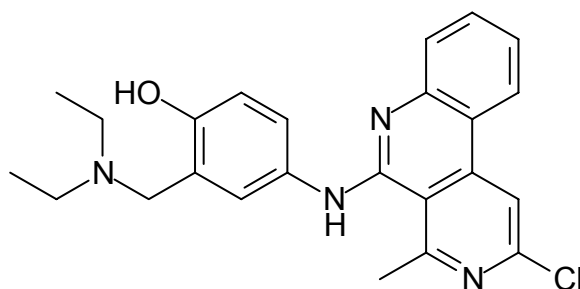
HPLC (2): t_s = 1.83 min

C₁₉H₁₄ClN₃O

Ber. C 67.96 H 4.20 N 12.51

(335.79)

Gef. C 67.56 H 4.19 N 12.14

4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2-(diethylaminomethyl)phenol (20)

0.17 g (0.5 mmol) **19** werden in 80 ml EtOH unter Erhitzen gelöst. Anschließend werden 0.24 g (2 mmol) *N,N*-Diethylmethyleniminiumchlorid hinzugegeben und der Ansatz unter N₂ zum Rückfluss erhitzt. Nach 3 h werden noch einmal 0.24 g (2 mmol) *N,N*-Diethylmethyleniminiumchlorid hinzugefügt. Nach insgesamt 5 h Reflux wird der Ansatz einer SC (Eluent: EtOAc / HNEt₂ 200:1) unterzogen. Man läßt die Fraktion im Kühlschrank aushärten und erhält das gewünschte Produkt durch Umkristallisieren.

Ausbeute: 0.06 g (29 %)

Blassgelbe Nadeln, Schmp. 150 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3436 (NH), 2961, 2929, 2849 (CH), 1592 (C=C)**UV (MeOH):** λ_{max} (lg ϵ) = 246 nm (4.64), 360 (3.99)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 2.67 (q, J = 7.2 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 3.21 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.82 (s, 2H, ArCH₂), 6.84 (dd, J = 1.9 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, 5-H), 7.19 (s, 1H, NH), 7.34 (dt, J = 1.4 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 7.45 (dd, J = 2.7 Hz, J = 8.4 Hz, 1H, 6-H), 7.46 (s, 1H, 3-H), 7.62 (dt,

$J = 1.3 \text{ Hz}$, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, 8'-H), 7.69 (dd, $J = 1.1 \text{ Hz}$, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, 7'-H), 8.15 (s, 1H, 1'-H), 8.16 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, 10'-H)

^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 11.21 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 28.05 (4'- CH_3), 46.38 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 57.09 (ArCH_2), 114.01 (C-1'), 114.21 (C-4a'), 116.19 (C-5), 118.55 (C-10a'), 121.88 (C-3), 121.92 (C-6), 122.28 (C-2), 122.68 (C-10'), 123.52 (C-9'), 127.28 (C-7'), 130.91 (C-4), 131.50 (C-8'), 143.92 (C-10b'), 145.63 (C-6a'), 149.13 (C-2'), 150.67 (C-5'), 154.82 (C-1), 156.52 (C-4')

Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 420 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) (80), 347 (100)

HPLC (3): $t_s = 0.67 \text{ min}$

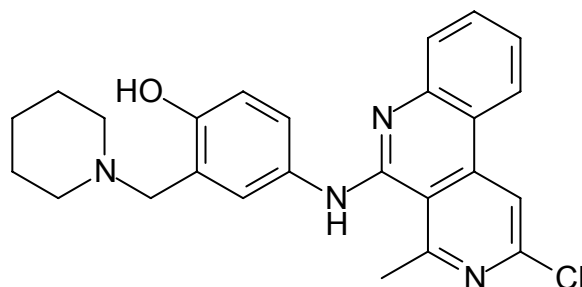
$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$

Ber.	C 68.48	H 5.99	N 13.31
Gef.	C 68.31	H 5.91	N 12.07 *

(420.93)

*) N-Wert konnte nicht exakter ermittelt werden

4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2-(piperidinomethyl)phenol (21)



1 mmol (0.26 g) **6** werden in 30 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 1 mmol (0.29 g) 4-Amino-2-(piperidinomethyl)phenol-dihydrochlorid und 0.30 g K_2CO_3

wird bei 140 °C und unter N₂ 9 h erhitzt. Nach SC (Eluent: Petroläther / HNEt₂ 10:1) wird die untere Fraktion i. Vak. eingengt und mit EtOH angerieben.

Ausbeute: 0.05 g (12 %)

Gelbe Kristalle, Schmp. 165 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3498, 3435 (OH, NH), 2940 (CH), 1592 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4.61), 278 (4.28), 360 (3.97)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.52 (s (br), 2H, 4''-H), 1.68 (t, J = 5.5 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 2.58 (s (br), 4H, 2''-H, 6''-H), 3.21 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.73 (s, 2H, ArCH₂), 6.87 (m, 1H, 5-H), 7.20 (s, 1H, NH), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 9'-H), 7.46 (m, 2H, 3-H, 6-H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 7'-H), 8.15 (s, 1H, 1'-H), 8.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H, 10'-H)

H/D-Tausch durchgeführt !

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 23.92 (C-4''), 25.75 (C-3'', C-5''), 28.08 (4'-CH₃), 53.94 (C-2'', C-6''), 62.09 (ArCH₂), 114.04 (C-1'), 114.22 (C-4a'), 116.33 (C-5), 118.57 (C-10a'), 121.63 (C-3), 122.07 (C-6), 122.22 (C-2), 122.70 (C-10'), 123.56 (C-9'), 127.28 (C-7'), 131.00 (C-4), 131.52 (C-8'), 143.94 (C-10b'), 145.61 (C-6a'), 149.16 (C-2'), 150.67 (C-5'), 154.52 (C-1), 156.54 (C-4')

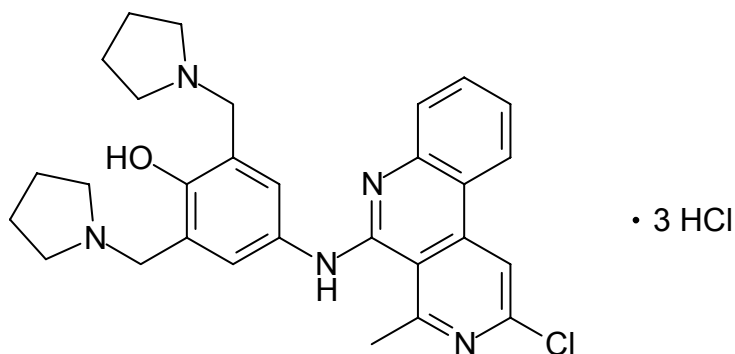
Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 432 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (< 10), 347 (100)

HPLC (3): t_s = 0.65 min

C₂₅H₂₅ClN₄O · 0.25 C₂H₅OH	Ber.	C 68.91	H 6.01	N 12.60
(444.46)	Gef.	C 68.73	H 5.82	N 12.30

4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2,6-bis[(pyrrolidin-1-yl)methyl]phenol-trihydrochlorid (22)



1 mmol (0.26 g) **6** werden in 12 ml DMF gelöst und mit 1 mmol (0.38 g) 4-Amino-2,6-bis[(pyrrolidin-1-yl)methyl]phenol-trihydrochlorid unter N₂ 2.5 h bei 70 °C gerührt. Beim Abkühlen bildet sich ein Nd. (**5**), der abgetrennt wird. Das Filtrat wird in einer Porzellanschale 12 h unter dem Abzug offen stehen gelassen, um DMF verdunsten zu lassen. Der Rückstand wird aus EtOH umkristallisiert, wobei sich zuerst noch **5** abscheidet. Evtl. muss das Produkt mit Et₂O gefällt werden.

Gelbes Pulver, Zers. ab 190 °C (EtOH / Et₂O)

Ausbeute: 0.32 g (48 %)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3383 (OH, NH), 2951 (CH), 2677, 2605, 2497 (NH⁺), 1630, 1593, 1567 (arom. C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 246 nm (4.62), 351 (3.99)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.92 (m, 4H, 3''-H, 4''-H), 2.05 (m, 4H, 3'''-H, 4'''-H), 3.19 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.21 (m, 4H, 2''-H, 5''-H), 3.52 (m, 4H, 2'''-H, 5'''-H), 4.49 (s, 2H, ArCH₂), 4.50 (s, 2H, ArCH₂), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 9'-H), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 8'-H), 7.93 (s (br), 3H, 3-H, 5-H, 7'-H), 8.64 (s, 1H, 1'-H), 8.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 10'-H), 10.04 (s (br), 1H, OH), 10.82 (s (br), 2H, NH⁺_{Pyrrolidin})

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 22.54 (C-3'', C-4'', C-3''', C-4'''), 27.06 (4'-CH₃), 51.75 (ArCH₂), 52.92 (C-2'', C-5'', C-2''', C-5'''), 113.82 (C-1'),

114.57 (C-4a'), 118.40 (C-10a'), 121.42 (C-2, C-6), 122.45 (C-7'), 124.54 (C-10'), 125.12 (C-9'), 129.52 (C-3, C-5), 132.65 (C-8'), 139.07 (C-6a'), 144.18 (C-10b'), 151.04 (C-2'), 151.64 (C-4), 152.78 (C-1), 161.08 (C-4')

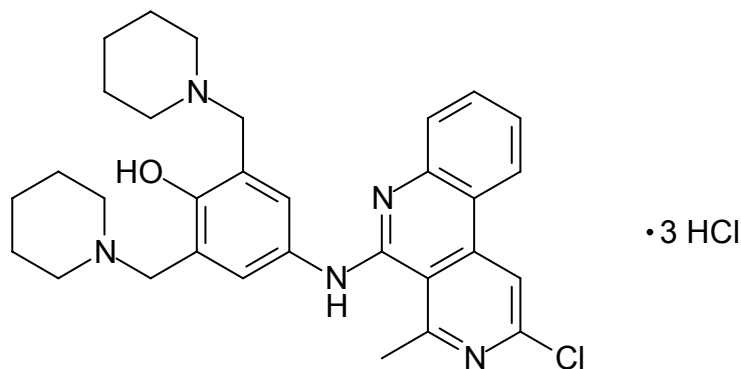
Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 501 $[M]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) (10), 70 (100)

HPLC (3): t_s = 0.50 min

C₂₉H₃₂ClN₅O · 3 HCl · 2.5 H₂O	Ber.	C 53.05	N 10.67	H 6.14
(665.48)	Gef.	C 52.99	N 10.31	H 6.13

4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2,6-bis(piperidinomethyl)phenol-trihydrochlorid (23)



1 mmol (0.26 g) **6** werden in 10 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 2 mmol (0.82 g) 4-Amino-2,6-bis(piperidinomethyl)phenol-trihydrochlorid wird unter N₂ 2 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter dem Abzug vertrieben, der Ansatz in EtOH abs. aufgenommen und der Nd. (**5**) abgetrennt. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt und das Produkt mit Et₂O ausgefällt.

Ausbeute: 0.32 g (50 %)

Gelbes Pulver, Schmp. 206 °C (Zers., EtOH / Et₂O)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3428 (NH, OH), 2941 (CH), 2537 (NH⁺), 1633, 1596, 1571 (arom. C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4.57), 351 (3.95)

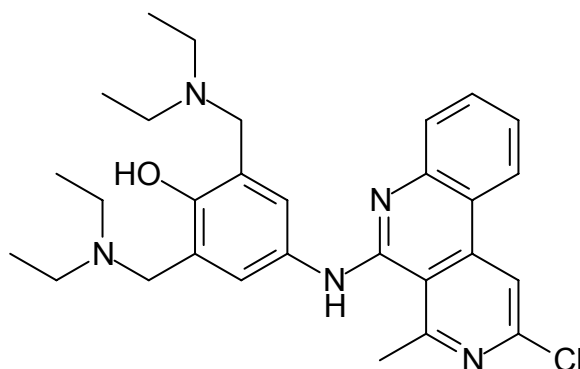
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.47 (m, 2H, 4''-H), 1.67 (m, 2H, 4'''-H), 1.81 - 1.92 (m, 8H, 3''-H, 5''-H, 3'''-H, 5'''-H), 3.11 (m, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.21 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.42 – 3.53 (m, 4H, 2'''-H, 6'''-H), 4.39 (s, 4H, ArCH₂), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 9'-H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 8'-H), 7.93 (s, 2H, 3-H, 5-H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 8.66 (s, 1H, 1'-H), 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 10'-H), 9.99 (s (br), 1H, OH), 10.52 (s (br), 2H, NH⁺_{Piperidin})

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 21.24 (C-4'', C-4'''), 22.45 (C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 27.07 (4'-CH₃), 51.63 (C-2'', C-6'', C-2''', C-6'''), 54.01 (ArCH₂), 113.78 (C-1'), 114.59 (C-4a'), 118.28 (C-10a'), 120.33 (C-2, C-6), 121.90 (C-7'), 124.53 (C-10'), 125.02 (C-9'), 130.78 (C-3, C-5), 132.57 (C-8'), 138.61 (C-6a'), 144.15 (C-10b'), 151.12 (C-2'), 151.62 (C-4), 153.88 (C-1), 161.17 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 529 [M]⁺• (³⁵Cl) (8), 84 (100)

HPLC (3): t_s = 0.49 min

C₃₁H₃₆ClN₅O · 3 HCl · 2 H₂O	Ber.	C 55.12	H 6.42	N 10.37
(675.52)	Gef.	C 55.19	H 6.72	N 9.98

4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2,6-bis(diethylaminomethyl)phenol (24)

1 mmol (0.26 g) **6** werden in 10 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 0.39 (1 mmol) 4-Amino-2,6-bis(diethylaminomethyl)phenol-trihydrochlorid wird unter N₂ 4 h bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter dem Abzug vertrieben, der Ansatz in EtOH abs. aufgenommen und filtriert. Durch SC (Eluent: Petroläther / EtOAc / HNEt₂ 10:2:1) erhält man das Produkt.

Ausbeute: 0.08 g (15 %)

Gelber Farblack

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3499, 3429 (OH, NH), 2968, 2933, 2800 (CH), 1594 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 nm (4.61), 361 (4.03)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 12H, CH₂CH₃), 2.65 (q, J = 7.1 Hz, 8H, CH₂CH₃), 3.23 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.73 (s, 4H, ArCH₂), 7.21 (s, 1H, NH), 7.34 (ddd, J = 1.8 Hz, J = 6.5 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 9'-H), 7.47 (s, 2H, 3-H, 5-H), 7.58 – 7.70 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 8.16 (s, 1H, 1'-H), 8.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 10'-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 11.48 (CH₂CH₃), 28.09 (4'-CH₃), 46.67 (CH₂CH₃), 53.98 (ArCH₂), 113.98 (C-1'), 114.30 (C-4a'), 118.59 (C-10a'), 120.37 (C-6), 121.46 (C-2), 121.58 (C-3, C-5), 122.70 (C-10'), 123.41 (C-9'), 127.25 (C-7'), 130.42 (C-4), 131.45 (C-8'), 143.97 (C-10b'), 145.76 (C-6a'), 149.11 (C-2'), 150.86 (C-5'), 153.09 (C-1), 156.69 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 505 $[M]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) (5), 58 (100)

HPLC (3): t_s = 0.73 min

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O} \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$

(533.10)

Ber. C 65.34

H 7.37

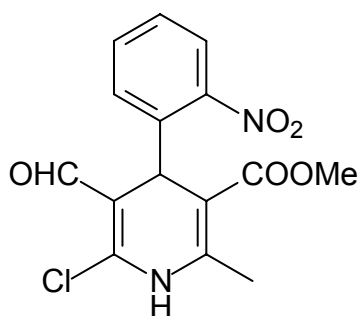
N 13.14

Gef. C 65.41

H 7.03

N 12.59

6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester (25)



Unter Eiskühlung werden 6.2 ml (80 mmol) DMF und 7.7 ml POCl_3 (80 mmol) zusammengegeben. Dieser Mischung werden zügig 5.81 g (20 mmol) **1**, in 50 ml DMF gelöst, zugetropft. Man läßt den Ansatz 18 h unter N_2 und bei RT rühren. Anschließend wird so lange mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung (ca. 75 ml) versetzt, bis ein Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit H_2O gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 5.50 g (82 %)

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 200 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3246 (NH), 1705 (C=O), 1639 (CHO, α,β -unges.), 1532, 1349 (NO_2)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 240 (4.36), 286 (3.57), 370 (3.77)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.47 (s, 3H, (COOCH₃), 5.66 (s, 1H, 4-H), 7.39 (dt, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.44 (dd, $J = 1.3$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, 6'-H), 7.63 (dt, $J = 1.3$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5'-H), 7.76 (dd, $J = 1.3$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, 3'-H), 9.61 (s, 1H, CHO), 10.44 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 17.72 (CH₃), 33.60 (C-4), 50.94 (COOCH₃), 104.17 (C-3), 110.83 (C-5), 123.89 (C-3'), 127.76 (C-4'), 130.55 (C-6'), 133.33 (C-5'), 139.71 (C-1'), 143.38 (C-6), 145.86 (C-2), 147.64 (C-2'), 166.22 (COOCH₃), 186.49 (CHO)

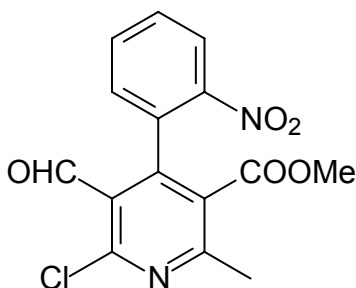
Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 336 [M]⁺ (³⁵Cl) (< 10), 214 (100)

HPLC (2): $t_s = 0.44$ min

C₁₅H₁₃ClN₂O₅	Ber.	C 53.49	H 3.86	N 8.32	Cl 10.55
(336.73)	Gef.	C 53.60	H 4.04	N 8.07	Cl 10.55

6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester (26)



2.72 g (8 mmol) **25** werden in 200 ml Me₂CO durch Erhitzen gelöst. Anschließend werden 17.6 g (32 mmol) CAN, in 40 ml H₂O gelöst, hinzugefügt. Nach 40 min Rühren wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Nach Zugabe

von 40 ml H₂O wird dreimal mit je 60 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und CH₂Cl₂ i. Vak. abgezogen. Das erhaltene Öl kristallisiert nach Anreiben mit EtOH.

Ausbeute: 1.75 g (65 %)

Elfenbeinfarbenes Pulver, Schmp. 125 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2955 (CH), 1731 (COOR), 1693 (Aryl-CHO), 1525, 1346 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 218 (4.50), 274 (3.96), 297 (3.57)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.46 (s, 3H, COOCH₃), 7.11 (dd, J = 1.5 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.62 (dt, J = 1.5 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.67 (dt, J = 1.4 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, 5'-H), 8.27 (dd, J = 1.0 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 3'-H), 10.32 (s, 1H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 23.58 (CH₃), 52.49 (COOCH₃), 123.63 (C-6), 124.51 (C-3'), 128.21 (C-2), 129.56 (C-6'), 129.74 (C-4'), 131.13 (C-1'), 133.50 (C-5'), 147.27 (C-2'), 149.16 (C-4), 154.05 (C-5), 161.17 (C-3), 165.97 (COOCH₃), 188.72 (CHO)

Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

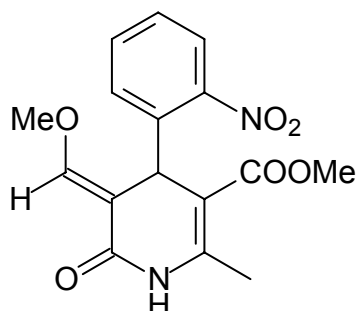
MS (EI): m/z (%) = 334 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (< 10), 288 (100)

HPLC (2): t_s = 1.07 min

C₁₅H₁₁ClN₂O₅
(334.71)

Ber.	C 53.94	H 3.32	N 8.39
Gef.	C 53.97	H 3.36	N 8.20

(E)-5-Methoxymethylen-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (27)



A. 0.34 g (1 mmol) **25** wird in 40 ml MeOH für 2 h mit UV-Licht bestrahlt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit EtOH angerieben und das Rohprodukt abgesaugt.

Ausbeute: 0.14 g (42 %)

B. 0.34 g (1 mmol) **25** werden in 40 ml MeOH unter Erwärmen gelöst und mit 1 ml HCl 36% versetzt. Es wird 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer SC (Eluent: CH₂Cl₂ / EtOAc 5:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.09 g (27 %)

Feine weiße Kristalle, Schmp. 218 °C (Zers., EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200-2950 (NH), 1728 (C=O), 1603 (C=C), 1531, 1355 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 242 (4.27), 309 (3.87), 384 (3.28)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.45 (s, 3H, COOCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 5.56 (s, 1H, 4-H), 7.30 (dd, J = 1.3 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 6'-H), 7.34 (d, 1H, R=CH₂OCH₃), 7.38 (dt, J = 1.4 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.59 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 5'-H), 7.77 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, 3'-H), 9.87 (s, 1H, NH)

H/D-Tausch durchgeführt !

NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ^1H -Signal (verstärktes ^1H -Signal): OCH_3 ($=\text{CH}$), 4-H (6'-H)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) + DEPT: δ (ppm) = 18.37 (CH_3), 33.00 (C-4), 50.73 (COOCH_3), 61.69 (OCH_3), 102.62 (C-3), 107.65 (C-5), 124.28 (C-3'), 127.49 (C-4'), 128.91 (C-5'), 133.13 (C-6'), 137.94 (C-1'), 148.14 (C-2'), 148.30 ($\text{R}=\text{CHOCH}_3$), 159.02 (C-2), 163.42 (C-6), 166.23 (COOCH_3)

MS (CI, NH_3): *positiv:* m/z (%) = 350 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (100), 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (20)

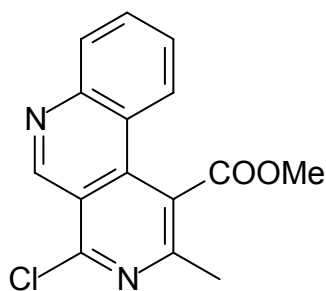
negativ: m/z (%) = 332 $[\text{M}]^-$ (25), 268 (100)

HPLC (2): $t_s = 0.39$ min

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$
(332.31)

Ber.	C 57.83	H 4.85	N 8.43
Gef.	C 57.53	H 4.86	N 8.15

4-Chlor-2-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carbonsäuremethylester (28)



0.17 g (0.5 mmol) **26** werden unter Erwärmen in 10 ml Eisessig und 1 ml H_2O gelöst. Nach Zugabe von 0.2 g Fe-Pulver erhitzt man 30 min bei 70 °C. Das Fe-Pulver wird abgetrennt, und 20 ml H_2O werden zugegeben. Die Lösung wird heiß filtriert. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt. Ggf. muss eine SC erfolgen (Eluent: Petroläther / EtOAc 1:3).

Ausbeute: 0.1 g (70 %)

Weißer Nadeln, Schmp. 147 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1724 (C=O)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 253 (4.65), 301 (3.88), 332 (3.35), 347 (3.18)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.75 (s, 3H, CH₃), 4.11 (s, 3H, COOCH₃), 7.69 (ddd, J = 7.8 Hz, J = 7.7 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, 8-H), 7.90 (ddd, J = 7.66 Hz, J = 7.66 Hz, J = 1.24 Hz, 1H, 9-H), 8.18 (dd, J = 8.5 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, 10-H), 8.27 (dd, J = 8.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, 7-H), 9.75 (s, 1H, 5-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 22.82 (CH₃), 53.34 (COOCH₃), 122.359 (C-10a), 124.47 (C-8), 127.98 (C-9), 131.10 (C-10), 131.50 (C-7), 136.98 (C-4a), 146.83 (C-1), 149.97 (C-5), 152.33 (C-10b, C-6a), 155.11 (C-2, C-4), 170.04 (COOCH₃)

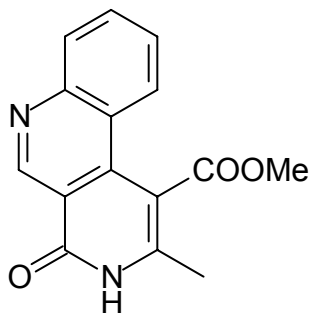
MS (EI): m/z (%) = 286 [M]⁺ (³⁵Cl) (100), 255 (97)

HPLC (2): t_s = 2.15 min

C₁₅H₁₁ClN₂O₂
(286.71)

Ber.	C 62.84	H 3.87	N 9.77
Gef.	C 62.70	H 3.82	N 9.54

2-Methyl-4-oxo-3,4-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carbonsäure-methylester (29)



0.33 g (1 mmol) **26** werden unter Erwärmen in 10 ml Eisessig gelöst. Man fügt 0.2 g Fe-Pulver hinzu und erhitzt 1 h unter Rückfluss. Man läßt den Ansatz abkühlen und gibt 50 ml H₂O dazu. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und durch SC (Eluent: Petroläther / EtOAc 1:3) gereinigt.

Ausbeute: 0.11 g (41 %)

Weißer Nadeln, Schmp. 248 °C (Zers., EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3437 (NH), 1721 (C=O, Ester), 1666 (C=O, Lactam)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 246 (4.47), 266 (4.31), 328 (3.91), 345 (4.00), 361 (3.99)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, COOCH₃), 7.73 (dt, J = 7.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 10-H), 7.91 (dt, J = 7.6 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, 9-H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 9.47 (s, 1H, 5-H), 12.42 (s, 1H, NH)

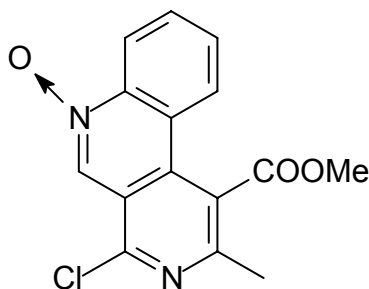
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 17.54 (CH₃), 52.80 (COOCH₃), 106.37 (C-1), 115.60 (C-4a), 120.69 (C-10a), 124.81 (C-10), 127.12 (C-9), 130.16 (C-8), 131.16 (C-7), 138.12 (C-10b), 146.65 (C-2), 148.57 (C-6a), 148.83 (C-5), 161.06 (C-4), 168.85 (COOCH₃)

MS (EI): m/z (%) = 268 [M]⁺⁺ (97), 237 (100)

HPLC (2): t_s = 0.27 min

C₁₅H₁₂N₂O₃	Ber.	C 67.16	H 4.51	N 10.44
(268.27)	Gef.	C 67.40	H 4.61	N 10.13

4-Chlor-1-methoxycarbonyl-2-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-6-oxid (30)



0.33 g (1 mmol) **26** werden unter Erwärmen in 20 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 3 ml Acetat-Puffer pH 4.6 und 8 Zn-Granalien (aktiviert) wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration wird tropfenweise kalter EtOH zum Filtrat gegeben. Das ausgefällte Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 0.06 g (20 %)

Feine, gelbe Nadeln, 208 °C (Zers., EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1731 (C=O), 1209 (N-Oxid)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 243 (4.39), 259 (4.38), 292 (4.00), 332 (4.07), 342 (4.09)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.70 (s, 3H, CH₃), 4.11 (s, 3H, COOCH₃), 7.82 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.1 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, 8-H), 7.98 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.1 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 9-H), 8.22 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, 10-H), 9.00 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 7-H), 9.30 (s, 1H, 5-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 22.63 (CH₃), 53.49 (COOCH₃), 119.05 (C-10a), 121.27 (C-8), 122.41 (C-4a), 123.51 (C-1), 125.25 (C-9), 130.07 (C-10), 131.11 (C-5), 132.45 (C-7), 141.72 (C-10b), 148.35 (C-6a), 153.39 (C-4, C-2), 169.57 (COOCH₃)

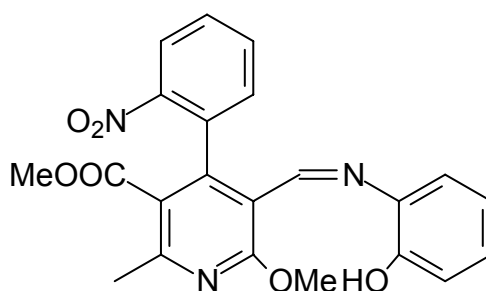
MS (EI): m/z (%) = 302 [M]⁺ (³⁵Cl) (40), 255 (100)

HPLC (2): t_s = 0.79 min

C₁₅H₁₁ClN₂O₃
(302.71)

Ber.	C 59.52	H 3.66	N 9.25
Gef.	C 59.56	H 3.71	N 9.02

5-[(*E/Z*)-[(2-Hydroxyphenyl)imino]methyl]-6-methoxy-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester (31)



0.33 g (1 mmol) **26** werden in 20 ml MeOH unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 0.11 g (1 mmol) *o*-Aminophenol und 0.05 g (1 mmol) NaOMe, in 5 ml MeOH gelöst, wird 1 h unter N₂ zum Rückfluss erhitzt. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 0.10 g (24 %)

Feine, gelbe Nadeln, Schmp. 188 °C (Zers., MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3405 (OH), 1727 (C=O), 1527, 1345 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 240 (4.26), 319 (4.01), 362 (3.99)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.59 (s, 3H, CH₃), 3.43 (s, 3H, COOCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 5.40 (s, 1H, OH), 6.73 – 6.83 (m, 2H, 5''-H, 3''-H), 7.02 – 7.16 (m, 2H, 6''-H, 4''-H), 7.25 (m, 1H, 6'-H), 7.60 (ddd, J = 1.7 Hz, J = 7.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 4'-H), 7.70 (ddd, J = 1.6 Hz, J = 7.4 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, 5'-H), 8.23 (dd, J = 1.4 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, 3'-H), 8.98 (s, 1H, N=CH)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 24.03 (CH₃), 52.44 (COOCH₃), 54.80 (OCH₃), 113.36 (C-5), 115.21 (C-3''), 115.90 (C-6''), 120.42 (C-5''), 122.87 (C-

1), 124.82 (C-4''), 129.53 (C-4', C-3''), 130.20 (C-6'), 133.79 (C-5'), 134.80 (C-1''), 136.19 (C-2'), 147.19 (C-2''), 147.92 (C-4), 151.96 (N=CH), 158.00 (C-6), 163.25 (C-2), 168.01 (COOCH₃)

MS (EI): m/z (%) = 421 [M]⁺ (25), 375 (100)

HPLC (2): t_s = 1.25 min

C₂₂H₁₉N₃O₆

Ber. C 62.70

H 4.54

N 9.97

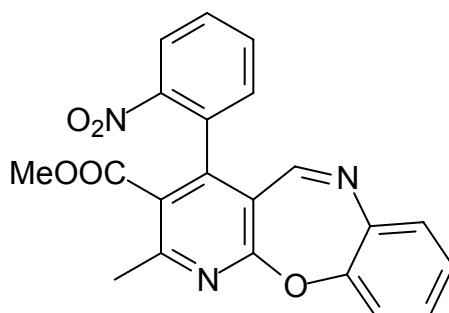
(421.40)

Gef. C 62.75

H 4.51

N 9.95

2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)pyrido[2,3-*b*][1,5]benzoxazepin-3-carbonsäure-methylester (32)



0.33 g (1 mmol) **26** werden in 20 ml MeOH unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 0.11 g (1 mmol) *o*-Aminophenol und 0.05 g (1 mmol) NaOMe, gelöst in 5 ml MeOH, wird 3 h unter N₂ zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt (**31**), und das Filtrat wird einer SC (Eluent: Petroläther / EtOAc 1:3) unterworfen. Ausbeute: 0.25 g (64 %)

Hellbraune Kristalle, Schmp. 152 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1719 (C=O), 1526, 1343 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 239 (3.37), 285 (2.89), 327 (2.66)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.49 (s, 3H, COOCH_3), 7.20 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, 6'-H), 7.24 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, 10-H), 7.28 – 7.33 (m, 2H, 8-H, 9-H), 7.34 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, 7-H), 7.66 (dt, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.71 (dt, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, 5'-H), 7.94 (s, 1H, 5-H), 8.23 (dd, $J = 1.3$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, 3'-H)

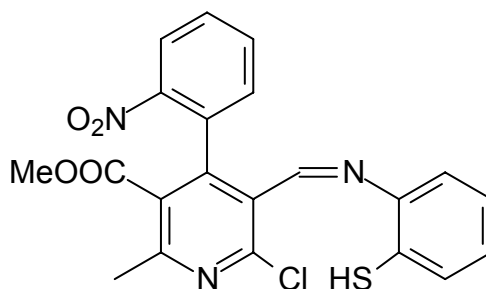
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 23.53 (CH_3), 52.43 (COOCH_3), 122.25 (C_{ar}), 124.81 (C_{ar}), 126.46 (C_{ar}), 128.90 (C_{ar}), 128.48 (C_{ar}), 130.58 (C_{ar}), 131.22 (C_{ar}), 133.76 (C_{ar}), 155.91 (C-5)

MS (EI): m/z (%) = 389 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100)

HPLC (2): $t_{\text{s}} = 1.03$ min

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$	Ber.	C 64.78	H 3.88	N 10.79
(389.36)	Gef.	C 64.59	H 3.86	N 10.48

6-Chlor-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-5-[(*E/Z*)-[(2-sulfanylphenyl)imino]-methyl]pyridin-3-carbonsäuremethylester (33)



0.17 g (0.5 mmol) **26** werden in 30 ml MeOH gelöst und mit 0.08 g (0.6 mmol) o-Aminothiophenol versetzt. Die Lösung wird 1 h unter N_2 zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 0.11 g (50 %)

Orangefarbene Kristalle, Schmp. 187 °C (Zers., EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1726 (C=O), 1525, 1344 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 252 (4.17), 313 (3.72)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.54 (s, 3H, CH₃), 3.41 (s, 3H, COOCH₃), 4.22 (s, 1H, SH), 5.81 (m, 1H, 6''-H), 6.53 (m, 2H, 4''-H, 5''-H), 6.75 (m, 1H, 3''-H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.14 (m, 3H, N=CH, 5'-H, 4'-H), 7.99 (dd, J = 1.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, 3'-H)

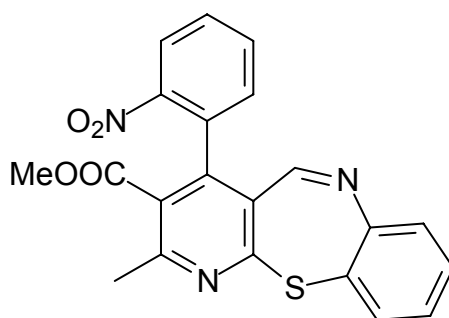
¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 22.60 (CH₃), 52.28 (COOCH₃), 64.19 (N=CH), 108.96 (C_{ar}), 120.05 (C_{ar}), 120.33 (C_{ar}), 123.38 (C_{ar}), 124.74 (C-4'), 128.66 (C-6'), 131.24 (C-3'), 132.52 (C-5')

MS (EI): m/z (%) = 441 [M]⁺• (³⁵Cl) (25), 393 (100)

HPLC (2): t_s = 2.96 min

C₂₁H₁₆ClN₃O₄S	Ber.	C 57.08	H 3.65	N 9.51	S 7.26
(441.89)	Gef.	C 57.06	H 3.74	N 9.56	S 7.17

2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)pyrido[2,3-*b*][1,5]benzothiazepin-3-carbonsäuremethylester (34)



0.14 g (0.3 mmol) **33** werden unter Erwärmen in 35 ml MeOH gelöst. Anschließend werden 0.02 g (0.3 mmol) NaOMe, gelöst in 5 ml MeOH, zuge-

fügt, und es wird 45 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit EtOH angerieben und abgesaugt.

Ausbeute: 0.06 g (30 %)

Gelbe Kristalle, Schmp. 174 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1724 (C=O), 1531, 1351 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 213 nm (4.62), 293 (3.86)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.62 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, COOCH₃), 7.14-7.24 (m, 3H, 7-H, 9-H, 10-H), 7.39 (ddd, J = 1.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.57 (m, 1H, 6'-H), 7.69 (m, 2H, 5'-H, 4'-H), 8.23 (dd, J = 2.3 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, 3'-H), 8.24 (s, 1H, 5-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 23.48 (CH₃), 52.42 (COOCH₃), 124.85 (C_{ar}), 125.96 (C_{ar}), 127.63 (C_{ar}), 129.82 (C_{ar}), 130.52 (C_{ar}), 131.05 (C_{ar}), 143.77 (2 C_{ar}), 157.96 (C-5)

MS (EI): m/z (%) = 405 [M]⁺ (100), 389 (25)

HPLC (2): t_s = 1.55 min

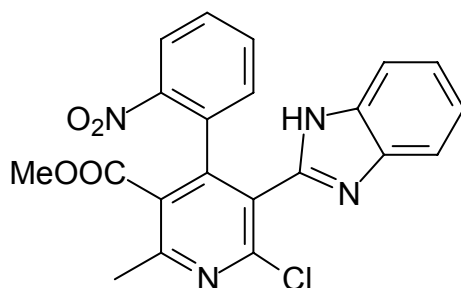
C₂₁H₁₅N₃O₄S

(405.43)

Ber. C 62.21 H 3.73 N 10.36

Gef. C 62.18 H 3.78 N 10.07

5-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-6-chlor-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäuremethylester (35)



0.33 g (1 mmol) **26** werden mit 0.11 g (1 mmol) *o*-Phenylendiamin in 10 ml MeOH unter Erwärmen gelöst und 75 min unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird stehengelassen und nach erfolgter Kristallisation abgesaugt.

Ausbeute: 0.26 g (61%)

Weißer Nadeln, Schmp. 252 °C (Zers., EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3436 (NH), 1728 (C=O), 1533, 1350 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 275 (4.17), 281 (4.16)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.48 (s, 3H, COOCH₃), 7.08 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 5''-H), 7.15 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 6''-H), 7.27 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7''-H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4''-H), 7.51 (dt, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.64 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H, 5'-H), 8.08 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 12.59 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 22.79 (CH₃), 52.58 (COOCH₃), 111.48 (C-7''), 119.06 (C-4''), 121.47 (C-5''), 122.77 (C-6''), 123.85 (C-6), 124.14 (C-3'), 126.43 (C-3), 130.00 (C-1'), 130.40 (C-4'), 130.70 (C-6'), 133.56 (C-5'), 133.83 (C-7a''), 142.88 (C-3a''), 145.17, 146.57 (C-2'), 149.92 (C-4), 157.18 (C-2), 165.93 (COOCH₃)

Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert !

MS (EI): m/z (%) = 422 $[M]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) (< 5), 376 (100)

HPLC (2): t_s = 0.59 min

C₂₁H₁₅ClN₄O₄

(422.82)

Ber. C 59.65

H 3.58

N 13.25

Gef. C 59.43

H 3.49

N 13.12

5.5 Röntgenographische Daten

Verbindung	6	19	25
Summenformel	C ₁₃ H ₈ Cl ₂ N ₂	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₅
M _r	263.11	335.78	336.72
Habitus	Farbloses Prisma	Rechteckige Tafel	Farblose Nadel
Kristallgröße (mm ³)	0.40 x 0.30 x 0.13	0.45 x 0.30 x 0.20	0.40 x 0.17 x 0.04
Kristallsystem	triklin	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P(-1)	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
Gitterkonstanten			
a (Å)	10.5403(11)	9.6918(8)	7.6996(6)
b (Å)	11.0827(11)	8.3403(6)	13.9276(14)
c (Å)	11.2829(11)	19.0881(14)	13.6275(12)
α (°)	75.294(4)	90	90
β (°)	75.526(4)	91.987(4)	99.436(4)
γ (°)	62.653(4)	90	90
V (Å ³)	1118.64(19)	1542.0(2)	1441.6(2)
Z	4	4	4
Berechnete Dichte (Mg m ⁻³)	1.562	1.446	1.551
Absorptionskoeffizient μ (mm ⁻¹)	0.554	0.259	0.294

5 Experimenteller Teil

F (000)	536	696	696
T (K)	133(2)	133(2)	133(2)
Zahl der Reflexe:			
Gemessen	23954	31799	22198
Unabhängig	6771	4700	4394
R _{int}	0.0244	0.0273	0.0519
Daten	6771	4700	4394
Einschränkungen	0	0	0
Parameter	309	226	214
Goodness-of-fit on F ²	1.043	1.048	
Final R Indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0320 wR2 = 0.0839	R1 = 0.0382 wR2 = 0.0989	R1 = 0.0418 wR2 = 0.1042
R Indices (alle Daten)	R1 = 0.0426 wR2 = 0.0915	R1 = 0.0493 wR2 = 0.1084	R1 = 0.0692 wR2 = 0.1148
Größte Differenzpeaks (Max. und Min.) (e Å ⁻³)	0.495 und -0.274	0.525 und -0.207	0.484 und -0.262

Verbindung	27	32
Summenformel	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₆	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₅
M _r	332.31	389.36
Habitus	Farblose Tafel	Rechteckiges Prisma
Kristallgröße (mm ³)	0.40 x 0.30 x 0.20	0.35 x 0.30 x 0.20
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
Gitterkonstanten		
a (Å)	14.7121(14)	11.2798(6)
b (Å)	7.3252(6)	8.0138(4)
c (Å)	15.6777(14)	20.1417(12)
α (°)	90	90
β (°)	114.899(4)	96.591(4)

γ (°)	90	90
V (Å ³)	1532.5(2)	1808.66(17)
Z	4	4
Berechnete Dichte (Mg m ⁻³)	1.440	1.430
Absorptionskoeffizient μ (mm ⁻¹)	0.112	0.104
$F(000)$	696	808
T (K)	133(2)	133(2)
Zahl der Reflexe:		
Gemessen	17105	23763
Unabhängig	4482	4487
R_{int}	0.0455	0.0377
Daten	4482	4487
Einschränkungen	0	0
Parameter	224	264
Goodness-of-fit on F^2	1.097	1.042
Final R Indices [$I > 2 \sigma(I)$]	$R1 = 0.0391$ $wR2 = 0.1056$	$R1 = 0.0408$ $wR2 = 0.1063$
R Indices (alle Daten)	$R1 = 0.0559$ $wR2 = 0.1128$	$R1 = 0.0599$ $wR2 = 0.1162$
Größte Differenzpeaks (Max. und Min.) (e Å ⁻³)	0.400 und -0.223	0.392 und -0.261

6 Verzeichnis der Abkürzungen, chemischen Kürzel, Symbole und Molekularformeln

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AcOH	Essigsäure
BBr ₃	Bortribromid
Ber.	berechnet
br	breit
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
CDCl ₃	Deuterochloroform
CF ₃ COOD	Deuterotrifluoressigsäure
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
CHCl ₃	Chloroform
CH ₂ O	Formaldehyd
CI	Chemische Ionisation
¹³ C-NMR	¹³ C-Kernresonanzspektroskopie bzw. -spektrum
2D	zweidimensional
Δ	Hitze oder: Betrag
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
dc	dünnschichtchromatographisch
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DHP	Dihydropyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
[D ₆]DMSO	Hexadeuterodimethylsulfoxid
DPV	Differenz-Puls-Voltammetrie
ε	Absorptionskoeffizient
EI	Elektronenstoß-Ionisation

ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtO	Ethoxy
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
exp.	experimentell
FC	Flash-Chromatographie
fc	flashchromatographisch
FeCl ₃	Eisen(III)-chlorid
FT	Fourier-Transformation
Gef.	Gefunden
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivities
¹ H-NMR	¹ H-Kernresonanzspektroskopie bzw. -spektrum
H ₂ O	Wasser
HNEt ₂	Diethylamin
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertz
I-Effekt	induktiver Effekt
IR	Infrarotspektroskopie bzw. -spektrum
i. Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante
KBr	Kaliumbromid
konz.	konzentriert
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
<i>m</i>	meta
Me	Methyl
MeO	Methoxy

MeCN	Acetonitril
Me ₂ CO	Aceton
M-Effekt	mesomerer Effekt
MeOH	Methanol
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
<i>m/z</i>	Masse pro Ladungseinheit
N ₂	Stickstoff
Na ₂ CO ₃	Natriumcarbonat
NaOH	Natriumhydroxid
NaOMe	Natriummethanolat
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NEt ₃	Triethylamin
Nd.	Niederschlag
NH ₃	Ammoniak
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NH ₄ OAc	Ammoniumacetat
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
<i>P.</i>	Plasmodium
PCl ₃	Phosphortrichlorid
PCl ₅	Phosphorpentachlorid
POCl ₃	Phosphorylchlorid
ppm	parts per million
[D ₅]Pyridin	Pentadeuteropyridin
<i>rac</i>	racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt

theor.	theoretisch
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
t_s	Nettoretentionszeit
UV	Ultraviolett
λ	Wellenlänge
λ_{\max}	Wellenlänge des Absorptionsmaximums
Zers.	Zersetzung

7 Literaturverzeichnis

- [1] Quelle: www.hpa.org.uk
- [2] U. Wagner, Alle 40 Sekunden stirbt ein Kind an Malaria, *Pharm. Ztg.* **2002**, 147, 4958-4964
- [3] A. F. Hofner, Ein langer Weg zum Impfstoff, *Pharm. Ztg.* **2005**, 150, 2846-2850
- [4] Quelle: www.gigers.com
- [5] U. Sellerberg, Das bittere Pulver der Jesuiten, *PTA Forum* (PZ 4 / **2004**), 8-9
- [6] B. M. Gensthaler, Blauer Farbstoff gegen Malaria, *Pharm. Ztg.* **2004**, 149, 3312-3313
- [7] J. H. Burckhalter, F. H. Tendick, E. M. Jones, P. A. Jones, W. F. Holcomb, A. L. Rawlins, Aminoalkylphenols as Antimalarials. II. (Heterocyclic-amino)- α -amino-*o*-cresols. The Synthesis of Camoquin, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1363-1373
- [8] C. Hohmann, Neue Kombination gegen Malaria, *Pharm. Ztg.* **2002**, 147, 4724
- [9] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen* **1997**, 7. Auflage, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 718
- [10] A. Hantzsch, Über die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82

- [11] T. Chennat, U. Eisner, A New Synthesis Of 1,4-Dihydropyridines, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1974**, 926-929
- [12] K. Görlitzer, D. Buß, 3,6-Diazaphenanthrene aus Nifedipin, *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) **1985**, 318, 97-105
- [13] J. Světlík, I. Goljer, T. Tureček, Oxygen-bridged Tetrahydropyridines, Hexahydropyridines and Dihydropyridones via a Hantzsch-like Synthesis with 4-(2-Hydroxyphenyl)but-3-en-2-one, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1315-1318
- [14] A. Morales, E. Ochoa, M. Suárez, Y. Verdecia, L. González, N. Martín, M. Quinteiro, C. Seoane, J. L. Soto, Novel Hexahydrofuro[3,4-*b*]-2(1*H*)-pyridones from 4-Aryl Substituted 5-Alkoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyridones, *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 103-107
- [15] G. Yu, S. Wang, K. Wang, Y. Hu, H. Hu, A Novel Approach to 1,2-Dihydro-2-Oxo-3-Pyridinecarboxylic Ester via Aromatization Induced By Deamidation, *Synthesis* **2004**, 1021-1028
- [16] (a) G. Piazza, R. Pamukcu, US Pat. 6,046,216, **2000**, *Chem. Abstr.* **2000**, 132, 251078v
(b) N. J. Liverton, D. A. Claremon, J. W. Butcher, C. R. Theberge, PCT Int. Appl. WO 0100208, **2001**, *Chem. Abstr.* **2001**, 134, 86270h
- [17] J. R. Pfister, Rapid, High-Yield Oxidation of Hantzsch-Type 1,4-Dihydropyridines with Ceric Ammonium Nitrate, *Synthesis* **1990**, 689-690
- [18] P. M. Carbateas, G. L. Williams, Two Methods for Conversion of an Aromatic Aldehyde to a 4-Arylpyridine. A Method for Preparation of 3-Alkyl-4-arylpyridines, *J. Heterocycl. Chem.*, **1974**, 11, 819-821

- [19] D. Conolly, P. Guiry, A Facile and Versatile Route to 2-Substituted-4(3*H*)-Quinazolinones and Quinazolines, *Synlett* **2001**, 1707-1710
- [20] K. Görlitzer, J. Weber, 10*H*-Indolo[3,2-*b*]chinoline, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1981**, 314, 852 -861
- [21] B. Zeeh, H. Metzger, Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Hydroxylaminen, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Auflage, Bd. X/I, **1971**, 1091-1279
- [22] E. Bamberger, A. Rising, Einfluß von Methyl auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Arylhydroxylamine, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, 316, 257-311
- [23] S. B. Hansen, V. Petrow, Some 10-Substituted 1:3-Dimethyl-2:9-diazaphenanthrene 9-Oxides, *J. Chem. Soc.* **1953**, 350-351
- [24] H. Andersag, Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen, *Chem. Ber.* **1948**, 81, 499-507
- [25] S. S. Berg, V. Petrow, Some Further Observations on Ring Closures involving Loss of Nitrous Acid, *J. Chem. Soc.* **1952**, 784-787
- [26] F. Kehrmann, Ueber die Constitution der Oxazin-Farbstoffe und den vierwerthigen Sauerstoff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2601-2605
- [27] Y. L. Janin, E. Bisagni, Synthesis of some Benzo[*h*]quinoline Derivatives, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1129-1131
- [28] L. Streckowski, M. Hojjat, E. Wolinska, A. N. Parker, E. Paliakov, T. Gorecki, F. A. Tanious, W. D. Wilson, New triple-helix DNA stabilizing agents, *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2005**, 15, 1097-1100

- [29] J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, Demethylation of aryl methyl ethers by boron tribromide, *Tetrahedron* **1968**, 24, 2289-2292
- [30] H. Beyer, *Lehrbuch der Organischen Chemie* (Beyer/Walter) **1998**, 23. Auflage, 582-584
- [31] H. Böhme, K. Hartke, Über die Spaltung von Aminen und α -Dialkylamino-äthern mit Carbonsäurehalogeniden, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1305-1309
- [32] K. Görlitzer, I.-M. Weltrowski, K. Th. Wanner, G. Höfner, Mannich-Basen von Morphin, Isomorphinen und Chlormorphiden, *Sci. Pharm.* **1996**, 64, 391-398
- [33] K. Görlitzer, C. Kramer, H. Meyer, R. D. Walter, H. Jomaa, J. Wiesner, Pyrido[3,2-*b*]indol-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria, *Pharmazie* **2004**, 59, 243-250
- [34] Y. Verdecia, M. Suárez, A. Morales, E. Rodríguez, E. Ochoa, L. González, N. Martín, M. Quinteiro, C. Seoane, J. L. Soto, Synthesis of methyl 4-aryl-6-methyl-4,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylates from methyl 4-aryl-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridine-5-carboxylates, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1996**, 947-951
- [35] M. Suárez, E. Ochoa, B. Pita, R. Espinosa, N. Martín, L. González, M. Quinteiro, C. Seoane, J. L. Soto, Synthesis and structural characterization of substituted thieno[2,3-*b*]pyridines from *o*-chloroformyl-1,4-dihydropyridines, *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 931-935
- [36] M. Suárez, E. Salfrán, E. Ochoa, Y. Verdecia, L. Alba, N. Martín, C. Seoane, R. Martínez-Alvarez, H. Novoa de Armas, N. M. Blaton, O. M. Peeters, C. J. De Ranter, Structural Study of Highly Halogenated

- Dihydropyridine Derivatives as Potential Calcium Channel Modulators, *J. Heterocycl. Chem.*, **2003**, 40, 269-275
- [37] J. A. Berson, E. Brown, Studies on Dihydropyridines. II. The Photochemical Disproportionation of 4-(2'-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridines, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 447-450
- [38] K. Görlitzer, D. Buß, 1-Acetyl-2,4,5-trimethyl-3,6-diazaphenanthrene, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1985**, 318, 21-26
- [39] K. Görlitzer, D. Buß, 9-Chlor-3,6-diazaphenanthrene aus Nifedipin, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1985**, 318, 106-110
- [40] R. H. Böcker, F. P. Guengerich, Oxidation of 4-Aryl- and 4-Alkyl-Substituted 2,6-Dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by Human Liver Microsomes and Immunochemical Evidence for the Involvement of a form of Cytochrome P-450, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1596-1603
- [41] J. Ludvik, J. Volke, F. Pragst, Investigation of two radical intermediates in the anodic oxidation of 1,4-dihydropyridines by electrochemiluminescence, *J. Electroanal. Chem.* **1986**, 215, 179-190
- [42] J. Ludvik, J. Volke, J. Klima, Electrochemical oxidation mechanisms of different type 1,4-Dihydropyridine derivatives in acetonitril, *Electrochim. Acta* **1987**, 32, 1063-1071
- [43] V. Skala, J. Volke, V. Ohanka, J. Kuthan, On dihydropyridines. XXXV. Electrochemical oxidation of 3,5-difunctional 1,4-dihydropyridine derivatives, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977**, 42, 292-305

- [44] G. Henze, R. Neeb, *Elektrochemische Analyse* **1986**, Springer-Verlag, Berlin, a) 95, b) 97-101

Lebenslauf

Persönliche Angaben

<i>Name</i>	Christian Enge
<i>Geburtsdatum</i>	08.01.1976
<i>Geburtsort</i>	Bramsche
<i>Staatsangehörigkeit</i>	deutsch
<i>Familienstand</i>	ledig

Ausbildung

<i>Schule</i>	1982 – 1986	Kath. Grundschule
	1986 – 1988	Martinusschule, Bramsche
	1988 – 1995	Orientierungsstufe Innenstadt, Bramsche
	1995	Greselius-Gymnasium, Bramsche
		Allgemeine Hochschulreife
<i>Zivildienst</i>	08/95 – 08/96	Rettungsdienst (Malteser Hilfsdienst Bramsche), Abschluss als Rettungssanitäter
<i>Studium</i>	10/96 – 11/00	Studium der Pharmazie an der TU Braunschweig
	11/00	2. Staatsexamen
<i>Praktisches Jahr</i>	12/00 – 05/01	Spitzweg-Apotheke, Braunschweig
	06/01 – 11/01	Asche AG, Hamburg
	12/01	3. Staatsexamen
	12/01	Approbation als Apotheker

Berufspraxis

<i>Apotheke</i>	01 – 03/02	Kloster-Apotheke, Wienhausen
	03/02	Rats-Apotheke, Mellendorf
<i>Universität</i>	04/02 – 07/04	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig
	Seit 08/04	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig
	04/05	Abschluss der Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik